

---

**In situ Untersuchungen der mechanochemischen Synthese von Cokristallen:  
Einfluss von Reaktionsparametern am Modellsystem Pyrazinamid**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

im Fach: Chemie

Spezialisierung: Physikalische und Theoretische Chemie

eingereicht an der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dipl.-Chem. Hannes Kulla

Präsidentin der Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr.-Ing. Dr. Sabine Kunst

Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

Prof. Dr. Elmar Kulke

---

Gutachter/innen:

1. Prof. Dr. K. Rademann
2. PD. Dr. F. Emmerling
3. Prof. Dr. T. Leyssens

Tag der mündlichen Prüfung: 29.04.2019

---



---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>Kurzzusammenfassung .....</b>	<b>V</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>V</b>
<b>1. Einleitung und Zielstellung.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Theoretischer Hintergrund und Literaturdiskussion .....</b>	<b>3</b>
2.1 Mechanochemie .....	3
2.1.1 Geschichte der Mechanochemie .....	4
2.1.2 Mühlentypen und Mahlparameter .....	5
2.1.3 Mechanochemische Synthesen und Anwendungen.....	6
2.1.4 Theoretische Grundlagen und Mechanismen.....	10
2.1.5 Kinetik und Temperatur .....	11
2.1.6 Einfluss flüssiger Phasen .....	13
2.2 Cokristalle .....	15
2.2.1 Supermolekulare Synthone.....	16
2.2.2 Cokristalle von Pyrazinamid .....	18
2.2.3 Anwendung von Cokristallen .....	20
2.2.4 Mechanismen von Cokristallen .....	23
2.3 In situ Untersuchungen mechanochemischer Reaktionen .....	24
<b>3. Materialien und Methoden .....</b>	<b>27</b>
3.1 Chemikalien .....	27
3.2 Mechanochemische Synthesen .....	28
3.3 Stabilitätsexperimente .....	29
3.3.1 Suspensionsversuche .....	29
3.3.2 Heizexperimente und Langzeitstabilitätsversuche .....	29
3.4 Analytische Methoden .....	30
3.4.1 Röntgenbeugung .....	30
3.4.2 Raman-Spektroskopie .....	35
3.4.3 Thermographie.....	37
3.4.4 Weitere Methoden.....	40

<b>4. Ergebnisse und Diskussion .....</b>	<b>41</b>
4.1 Cokristalle von Pyrazinamid mit aliphatischen Dicarbonsäuren - mechanochemische Synthese, Charakterisierung und in situ Untersuchungen.....	41
4.1.1 Pyrazinamid:Oxalsäure Cokristall (1:1) .....	47
4.1.2 Pyrazinamid:Malonsäure Cokristall (1:1) .....	56
4.1.3 Pyrazinamid:Pimelinsäure Cokristall (1:1) .....	64
4.2 Stabilitätsuntersuchungen mittels mechanochemischer Konkurrenzreaktionen ....	77
4.2.1 Konkurrenzreaktionen von Pyrazinamid mit Nicotinamid .....	79
4.2.2 Konkurrenzreaktionen von Pyrazinamid mit Isonicotinamid.....	81
4.2.3 Konkurrenzreaktionen von Isonicotinamid mit Nicotinamid.....	85
4.2.4 Konkurrenzreaktionen von Pyrazinamid mit Isoniazid .....	87
4.3 Ternäre Cokristalle.....	90
4.3.1 Pyrazinamid:Glutarsäure:Isonicotinamid Cokristall (1:1:1) .....	91
4.3.2 Pyrazin-2-carbonsäure:Glutarsäure:Isonicotinamid Cokristall (1:1:1).....	98
4.4. In situ Untersuchungen des Einflusses von Mahlparametern auf die Induktions- und Reaktionszeit mechanochemischer Reaktionen .....	104
4.4.1 Einfluss der Reaktandenmasse.....	105
4.4.2 Einfluss der Mahlfrequenz .....	112
4.4.3 Einfluss des Kugeldurchmessers und der Kugelanzahl .....	119
4.5 In situ Temperaturmessungen mechanochemischer Reaktionen mit Hilfe von Thermographie .....	124
4.5.1 In situ Raman-Thermographie-Kopplung.....	125
4.5.2 In situ XRD-Raman-Thermographie-Kopplung.....	133
4.5.3 Zusammenfassung der thermographischen Temperaturmessungen.....	141
4.6 Zusammenfassende Diskussion .....	144
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>150</b>
<b>Anhang.....</b>	<b>i</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>xxxix</b>
<b>Publikationen .....</b>	<b>I</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>li</b>
<b>Selbstständigkeitserklärung .....</b>	<b>lii</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

ACN	Acetonitril
AD	Adipinsäure
a.u.	willkürliche Einheit (arbitrary unit)
BPR	Kugel- zu Pulvermassen-Verhältnis (ball to powder weight ratio)
BRR	Kugel- zu Reaktandenmassen-Verhältnis (ball to reactants weight ratio)
BS	Benzoessäure
bzw	beziehungsweise
CSD	Cambridge Structural Database
DTA	Differenzthermoanalyse
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
FDA	amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel (U.S Food and Drug Administration)
GGW	Gleichgewicht
GR	Glutarsäure
GRAS	generally recognized as safe
IA	Isonicotinamid
ILAG	Ionen- und lösungsvermittelter Mahlen (ion- and liquid-assisted grinding)
INH	Isoniazid
IR	infrarot
KS	Korksäure
LAG	lösungsvermittelter Mahlen (liquid-assisted grinding)
MA	Malonsäure
MAS	Magic-Angle-Spinning
MOF	metallorganische Gerüstverbindung (metal organic framework)
MSR	mechanisch induzierte selbstpropagierende Reaktion (mechanical induced self-propagating reaction)

NA	Nicotinamid
OA	Oxalsäure
OA-dh	Oxalsäure-Dihydrat
PSI	Paul-Scherrer-Institut
PM	Pimelinsäure
PMMA	Polymethylmethacrylat
POA	Pyrazin-2-carbonsäure
PZA	Pyrazinamid
REM	Rasterelektronenmikroskopie
SA	2-Hydroxybenzoesäure
SB	Sebacinsäure
SD	Sulfadimidin
SS	Bernsteinsäure
ssNMR	Festkörper-Kernspinresonanz (solid state nuclear magnetic resonance)
TB	Theobromin
TG	Thermogravimetrie
TMS	Trimethylsilyl
TP	Theophyllin
XRD	Röntgenpulverdiffraktometrie (X-ray diffraction)
ZIF	Zeolitic imidazolate framework

---

## Kurzzusammenfassung

Die Mechanochemie findet zunehmend Verwendung für die Synthese neuer Verbindungen. Dennoch sind die beim Mahlen stattfindenden Prozesse weitestgehend unverstanden. Dahingehend wurde in dieser Arbeit eine Dreifachkopplung aus in situ Synchrotron-Röntgenbeugung, Raman-Spektroskopie und Thermographie entwickelt, um mechanochemische Reaktionen unter realistischen Bedingungen in Echtzeit zu verfolgen. Dadurch konnten tiefgreifende Einblicke in den Reaktionsverlauf und Temperaturverlauf beim Mahlen erhalten und neue metastabile Verbindungen isoliert werden. Für die Bildung pharmazeutischer Cokristalle diente Pyrazinamid als Modellsystem. Es konnten neue binäre und ternäre Verbindungen synthetisiert, detailliert charakterisiert und deren Kristallstruktur aufgeklärt werden. Die Abhängigkeit der Stabilität polymorpher Cokristalle von der Temperatur und den Synthesebedingungen konnte gezeigt werden. In Konkurrenzreaktionen konnten Trends hinsichtlich der bevorzugten Bildung eines bestimmten Cokristalls beobachtet werden. Mittels in situ Untersuchungen wurde der Einfluss zentraler Reaktionsparameter, wie die Mahlfrequenz, der Kugeldurchmesser, der eingesetzte Ausgangsstoff und die Zugabe von Lösungsmittel, auf die Induktions- und Reaktionszeit der Reaktion ermittelt. Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen konnte ein Diffusionsmechanismus für die mechanochemische Cokristallbildung abgeleitet werden.

## Abstract

Mechanochemistry is increasingly applied for the synthesis of new compounds. Still, the processes taking place during milling are far from being understood. In this thesis, a triple coupling of in situ synchrotron X-ray diffraction, Raman spectroscopy and thermography has been developed to follow mechanochemical reactions under realistic conditions in real time. This allowed deep insights into the reaction and temperature progression during milling and the isolation of new metastable compounds. For the formation of pharmaceutical cocrystals pyrazinamide served as a model system. New binary and ternary compounds were synthesized, characterized in detail and their crystal structure solved. The dependence of the stability of polymorphic cocrystals on temperature and synthesis conditions could be shown. In competitive reactions, trends regarding the preferred formation of a certain cocrystal have been observed. The influence of important reaction parameters, such as the milling frequency, the ball diameter, the starting material used and the addition of solvent, on the induction and reaction time of the reaction was determined by means of in situ investigations. Based on the gained knowledge, a diffusion mechanism for the mechanochemical cocrystal formation could be derived.

---

---

## 1. Einleitung und Zielstellung

Mechanochemische Prozesse begleiten den Menschen schon seit prähistorischer Zeit im Alltag. Von der zufälligen Entdeckung des Feuers beim Reiben, waren es später die Alchimisten die Mörser zur Zerkleinerung und Vermischung von Feststoffen nutzten. Erst im 19. Jahrhundert konnte Michael Faraday und Matthew Carey Lea anhand von Metallhalogeniden zeigen, dass chemische Reaktionen durch eine mechanische Einwirkung induziert werden können.<sup>1-3</sup> Die Akzeptanz der Mechanochemie als eigenständige Disziplin wurde durch Veröffentlichungen von Ostwald Anfang des 20. Jahrhunderts vorangetrieben. Dieser unterteilte chemische Prozesse erstmal in Abhängigkeit von der Art der Energieeintrags in Thermo-, Elektro- Photo- und Mechanochemie.<sup>4</sup> Stetige Verbesserungen der Mühlen und erste industrielle Anwendungen für die Herstellung von Metalllegierungen führten schließlich zum Durchbruch der Methode in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts.<sup>5</sup> Nicht zuletzt durch die Verwendung automatisierter Kugelmühlen ist die Mechanochemie bis heute zu einem wichtigen Forschungsgebiet enorm gewachsen. Diese Entwicklung beruht auf den zahlreichen Vorteilen gegenüber der konventionellen Synthese in Lösung. Dazu zählen die hohe Atomökonomie, eine einfache Durchführung, kurze Reaktionszeiten und vor allem die Verringerung von Lösungsmittel. Aufgrund der effizienten und umweltfreundlichen Reaktionsführung wird die Mechanochemie oft in Zusammenhang mit dem Begriff der Grünen Chemie gebracht. Zu diesem ökologischen Aspekt addiert sich das Potential der Mechanochemie für die Synthese neuer, alternativer Materialien. Diese reichen von Metalllegierungen über metallorganische Gerüstverbindungen hinzu organischen Molekülen. Die größte Triebkraft für die rasante Zunahme von Mahlsynthesen in den letzten zwei Jahrzehnten ist aber die Bildung von Cokristallen. Dabei handelt es sich um kristalline Mehrkomponentensysteme, die über intermolekulare Wechselwirkungen stabilisiert sind. Cokristalle sind insbesondere in der pharmazeutischen Industrie von Interessen, da sie die physikalisch-chemischen Eigenschaften eines Wirkstoffes verbessern können. Die Kristallisation verschiedener Strukturen bei gleicher Zusammensetzung (Polymorphe) trägt zu einer zusätzlichen Erhöhung möglicher Zielverbindungen bei.

Das Verständnis mechanochemischer Reaktionen ist daher heute mehr denn je, sowohl in der theoretischen Forschung als auch praktischen Anwendung, von Bedeutung. Mechanistische Studien werden durch die Komplexität sowie räumliche und zeitliche Dimension mechanochemischer Prozesse erheblich erschwert. Einen strategischen Lösungsansatz stellen zeitaufgelöste in situ Untersuchungen während des Mahlvorgangs dar.

Deshalb ist es das Ziel dieser Arbeit einen tiefgreifenden Einblick in den Ablauf mechanochemischer Reaktionen durch die Verwendung geeigneter in situ Methoden zu erhalten. Die Aufklärung der Synthesewege sollen zu einem Verständnis der zugrunde liegenden Reaktionsmechanismen führen. Als Modellsystem für die Bildung von Cokristallen soll Pyrazinamid dienen. Dafür sollen zunächst neue Verbindungen mechanochemisch hergestellt, detailliert charakterisiert und wenn möglich deren Kristallstruktur aufgeklärt werden. Insofern polymorphe Cokristalle erhalten werden, soll deren relative Stabilität untersucht werden, um die mechanochemische Umwandlung interpretieren zu können und im Idealfall metastabile Intermediate zu isolieren. Durch mechanochemische Konkurrenzreaktionen zwischen strukturell ähnlichen Verbindungen sollen Tendenzen bezüglich der bevorzugten Bildung von Cokristallen abgeleitet werden. Für die Isolierung von Intermediaten und die zukünftige Anwendung der Mechanochemie spielt die zielgerichtete Optimierung von Synthesebedingungen eine entscheidende Rolle. Dahingehend soll der Einfluss zentraler Reaktionsparameter, wie die Mahlfrequenz, der Kugeldurchmesser, der eingesetzte Ausgangsstoff sowie die Zugabe von Lösungsmittel, auf den zeitlichen Verlauf (Induktions- und Reaktionszeit) der mechanochemischen Reaktion mit Hilfe von in situ Untersuchungen ermittelt werden.

Die erstmalige Verwendung von in situ Thermographie für Temperaturmessungen während des Mahlens soll einer Differenzierung von mechanischen und thermischen Effekten als Ursache für die zeitlichen Unterschiede des Reaktionsverlaufs ermöglichen. Die gemeinsame Kopplung mit Synchrotron-Röntgenbeugung und Raman-Spektroskopie wird angestrebt, um eine zeitaufgelöste Korrelation der gewonnenen Informationen in Echtzeit zu realisieren. Dies erlaubt die Verknüpfung des Reaktionsverlaufs mit dem Temperaturverlauf beim Mahlen. Erst die gegenseitige Ergänzung der Methoden können das Fundament für ein tieferes Verständnis legen. Diese Ergebnisse werden auch für zukünftige Untersuchungen mechanochemischer Prozesse diverser Materialien und ihrer Erscheinungsformen von Bedeutung sein.



---

## 2. Theoretischer Hintergrund und Literaturdiskussion

### 2.1 Mechanochemie

Die Mechanochemie ist ein Zweig der Chemie, der sich mit chemischen und physikalisch-chemischen Umwandlungen von Stoffen in allen Aggregatzuständen beschäftigt, die durch die Einwirkung mechanischer Energie entstehen.<sup>6</sup> Diese allgemeine Definition der Mechanochemie von Heinicke ist heutzutage weitestgehend akzeptiert. Die IUPAC definiert mechanochemische Reaktionen hingegen als chemische Reaktionen, die durch mechanische Energie induziert werden<sup>7</sup> und eine alternative Betrachtung setzt sogar den Bruch intermolekularer Bindungen voraus.<sup>8</sup> Dies würde jedoch alle Mahlreaktionen ausschließen, die im Wesentlichen auf einer Vergrößerung der Kontaktfläche und Vermischung der Reaktanden basieren.<sup>9</sup> Des Weiteren würde die Supermolekulare Chemie, wie die Bildung von Cokristallen nicht zur Mechanochemie gezählt, so dass die Definition von Heinicke hier bevorzugt wird.

Nicht zuletzt aufgrund der Popularität von Cokristallen hat sich die Mechanochemie in den letzten Jahrzehnten zu einer vielversprechenden Alternative zur konventionellen Lösungsmittelchemie entwickelt. Gründe dafür sind die einfache und effiziente Reaktionsführung und die Vermeidung von Lösungsmittel. Des Weiteren können zum Teil neue Verbindungen in höherer Ausbeute und kürzerer Zeit erhalten werden. Die Mechanochemie ist damit nicht nur kosteneffizient, sondern auch nachhaltig und gilt daher als ein wichtiges Standbein der Grünen Chemie.<sup>10</sup>

Am häufigsten werden Feststoffe trocken vermahlen, um die Partikelgrößen zu verringern und das Material zu vermischen. Die Erhöhung der Oberfläche ist dabei eine Voraussetzung für die Kontaktbildung zwischen den Reaktanden, damit eine chemische Reaktion stattfinden kann.<sup>11-12</sup> Mit der Entdeckung, dass geringe Lösungsmittelmengen mechanochemische Reaktionen zusätzlich beschleunigen können,<sup>13</sup> hat die Methode eine zunehmende Verbreitung in allen Bereichen der modernen Chemie gefunden.

### 2.1.1 Geschichte der Mechanochemie

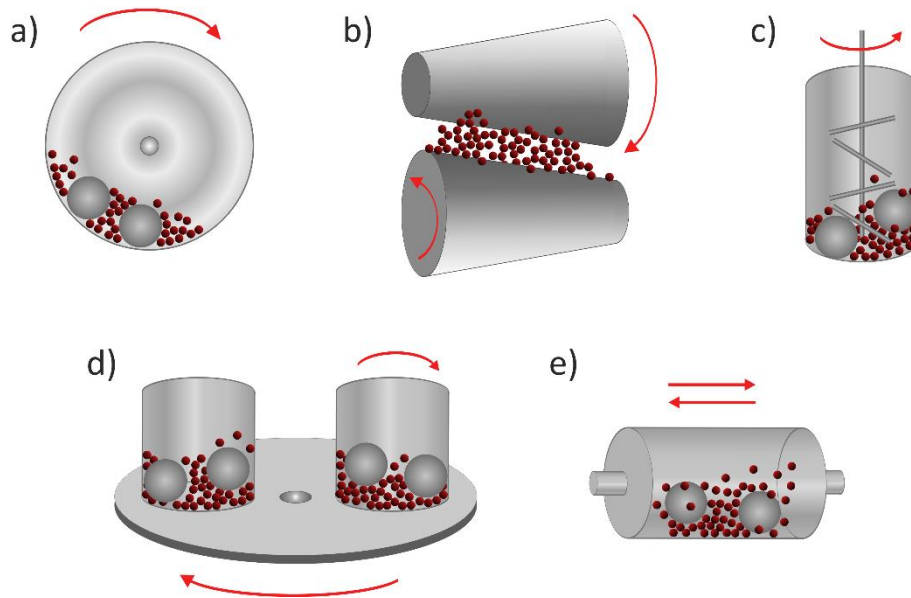
Die dokumentierte Geschichte der Mechanochemie beginnt wohl im 4. Jahrhundert vor Christus. mit der Schrift „De Lapidibus“ („Über die Steine“) von Theophrastos von Eresos, einem Schüler von Aristoteles. Dieser beschäftigte sich mit Mineralien, ihren Eigenschaften und Anwendungen und entdeckte, dass beim Zerreiben von Zinnober mit Essig in einem Kupfermörser elementares Quecksilber entsteht.<sup>14-15</sup> In der Folgezeit geriet die Methode in Vergessenheit, mechanochemische Prozesse begleiteten den Menschen aber stets im Alltag bei der Verarbeitung von Baumaterialien, Mineralien, Wirkstoffen und Schießpulver.<sup>16</sup> Selbst die Alchimisten nutzen Mörser und Stößel hauptsächlich zur Vermischung und Zerkleinerung von Feststoffen.

Die gezielte Nutzung mechanischer Energie für die Umsetzung chemischer Reaktionen geht auf Faraday zurück. Dieser beschrieb 1820 die Reduktion von Silberchlorid beim Vermahlen mit unedlen Metallen wie Zink oder Eisen und nannte dies den „trockenen Weg“. <sup>1</sup> Carey Lea entdeckte zunächst zufällig, dass Photoplatten mit Hilfe von Druck entwickelt werden können.<sup>17</sup> Es folgten weitere systematische Untersuchungen zur mechanischen Zersetzung, vor allem von Silberhalogeniden,<sup>2-3</sup> die ihn schließlich zu der Erkenntnis führten, dass mechanische Energie chemische Reaktionen herbeiführt, die sich von thermisch induzierten Vorgängen unterscheiden können. <sup>18-19</sup> Dies veranlasste Ostwald dazu, die Mechanochemie als eigenständige Disziplin neben der Thermo-, Elektro- und Photochemie einzuführen.<sup>4</sup> Die Arbeiten von Carey Lea und auch Walthère Spring gaben den Anstoß für die zunehmende Erforschung mechanochemischer Prozesse durch viele weitere Gruppen zum Anfang des 19. Jahrhunderts.<sup>20-21</sup> Die erste organische Mahlreaktion geht auf Baker und Ling zurück, die 1893 halogenierte Derivate von Chinhydron im Mörser herstellten.<sup>22</sup> Die Entwicklung der ersten motorisierten Mühle von Retsch im Jahre 1923 und die Erfindung von Kugelmøhlen führten zu einer Verbreitung der Methode.<sup>23</sup> Industrielle Mahlprozesse beschränkten sich bis dahin auf die Zerkleinerung von Zementklinker und Erzen.<sup>23</sup>

Den Durchbruch erfuhr die Mechanochemie erst mit der Entdeckung und mechanischen Herstellung von Metalllegierungen durch Benjamin in den späten 60er Jahren des 20. Jahrhunderts.<sup>5</sup> Forschergruppen in Osteuropa und der Sowjetunion spezialisierten sich auf mechanochemische Prozesse und ergründeten deren Mechanismen. Doch es war Thiessen, der 1967 mit dem Magma-Plasma-Modell die erste vollständige Beschreibung einer mechanochemischen Reaktion postulierte.<sup>24</sup> Eine allgemeingültige mechanistische Vorstellung von den Vorgängen beim Mahlen existiert zwar bis heute nicht, trotzdem hat sich die Mechanochemie zu einem etablierten Forschungsbereich entwickelt.<sup>12, 25</sup> Die ständig wachsende Bedeutung als alternative Synthesemethode in vielen verschiedenen Anwendungsbereichen, auch in der Industrie, zeigt sich nicht zuletzt in der Zunahme angemeldeter Patente in den letzten Jahren.<sup>9</sup>

### 2.1.2 Mühlentypen und Mahlparameter

Die einfachste Möglichkeit des Mahlens stellt die Verwendung von Mörser und Stößel dar. Der hohe manuelle Kraft- und Zeitaufwand sowie die limitierte und nicht reproduzierbare Umsetzung führten zu der Entwicklung einer Vielzahl unterschiedlicher automatisierter Hochenergie-Mühlentypen (Abbildung 1).



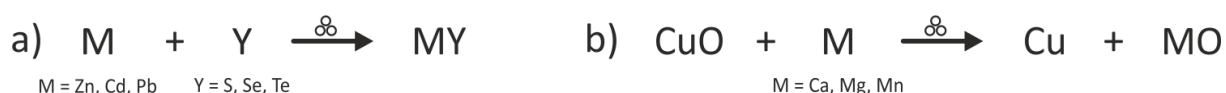
**Abbildung 1:** Hochenergie-Mühlentypen a) Kugelmühle, b) Walze, c) Attritor, d) Planetenmühle und e) Schwingmühle (Vibrationsmühle).<sup>26</sup>

Diese unterscheiden sich hinsichtlich der Arbeitsweise und den dabei auftretenden Kräften, wie Druck, Scher oder Stoß und werden in Bezug auf die gewünschte Anwendung ausgewählt. Bereits im 19. Jahrhundert wurden Kugel- bzw. Trommelmühlen (Abbildung 1a) für die Zerkleinerung von Mineralien und Baustoffen verwendet, während Walzen (b) bis heute Getreide fein mahlen.<sup>23</sup> Attritoren (c) werden nicht nur zum mechanischen Zerkleinern, sondern auch in der Metallurgie für die Herstellung metallischer Legierungen eingesetzt.<sup>27</sup> Für mechanochemische Reaktionen werden heutzutage vor allem Planeten- und Schwingmühlen genutzt (d und e). Aufgrund der divergenten Arbeitsweise unterscheiden sich diese stark in Bezug auf die Art und Menge, die auf das Pulver wirkenden, mechanischen Energie. Das Prinzip einer Planetenmühle basiert auf der gegenläufigen Bewegung rotierender Mahlbecher, die auf einer beweglichen Drehscheibe befestigt sind. Die hohe Rotationsgeschwindigkeit der Mahlbecher und Scheibe führt zu einer großen Beschleunigung der Kugeln, die ihre Energie in Form von Reibung auf das Pulver übertragen.<sup>28</sup> Bei einer kontinuierlichen Betriebsweise können so 3-5 Tonnen Material pro Stunde verarbeitet werden.<sup>29</sup> Ansätze in Schwingmühlen liegen dagegen eher im Grammaßstab. Die Beschleunigung des Mahlbechers erfolgt hier nur in einer Dimension, wodurch der Energieeintrag im Vergleich zur Planetenmühle geringer ist.

Neben der Mühlenart wurden vor allem die Mahlfrequenz, die Größe, Anzahl, und das Material der Kugeln sowie der Füllgrad des Mahlbeckers als wichtige Prozessparameter identifiziert.<sup>30-31</sup> Diese beeinflussen sowohl die Ausbeute als auch die Selektivität einer mechanochemischen Reaktion.<sup>32-36</sup> Für organische Reaktionen konnte die Gruppe um Stolle zeigen, dass eine Erhöhung des Energieeintrages durch die Mahlparameter zu einer Zunahme der Ausbeute bzw. einer Verringerung der Reaktionszeit führen kann.<sup>37-39</sup> Die Verwendung von Mahlkugeln erlaubt eine bessere Energieübertragung, welche für anorganische Reaktionen häufig über das Verhältnis von Kugel- zu Pulvermasse (ball to powder weight ratio, BPR) gesteuert wird.<sup>30, 40-41</sup> Die Untersuchung des Einflusses von Mahlparametern auf den Ablauf mechanochemischer Reaktionen hat somit eine hohe praktische Relevanz, ist aber auch aus mechanistischer Sicht interessant. Die einfache Handhabung und Kontrolle der Synthesebedingungen sind neben den generellen Vorteilen der Mechanochemie Gründe, warum Planeten- und Schwingmühlen heute für eine Vielzahl von Reaktionen Verwendung finden.

### 2.1.3 Mechanochemische Synthesen und Anwendungen

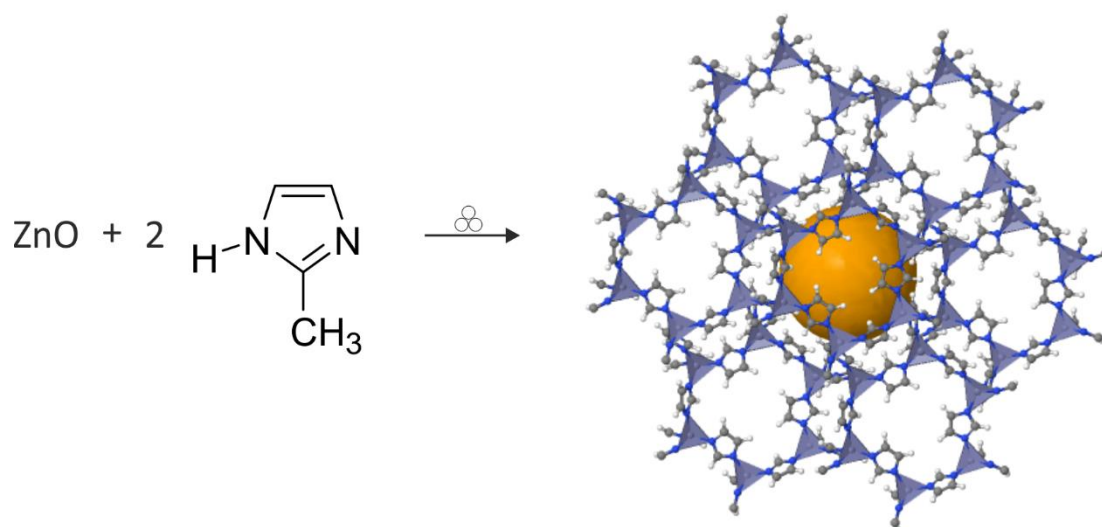
Aufgrund der bereits genannten ökologischen und ökonomischen Vorteile gegenüber klassischen Synthesemethoden und dem Zugang zu alternativen Produkten finden mechanochemische Synthesen heute mehr denn je in vielen Bereichen der Chemie Anwendung. Eines der ältesten Verfahren, neben der puren Zerkleinerung von Materialien, ist die mechanische Legierungsbildung. Zu Beginn wurden hauptsächlich Nickel und Aluminium mit Metalloxiden vermahlen. Die dabei gebildeten „Superalloys“ zeichnen sich durch eine verbesserte Festigkeit und Hitzebeständigkeit aus und finden Anwendung in Gasturbinen und in der Luft- und Raumfahrt.<sup>5, 25</sup> Die spätere Entdeckung von metastabilen amorphen,<sup>42</sup> kristallinen<sup>43</sup> und quasikristallinen<sup>44</sup> Phasen führte zu der Erkenntnis, dass die mechanische Legierungsbildung ein Nicht-Gleichgewichtsprozess ist.<sup>30</sup> Heutige Synthesen werden häufig unter Schutzgas, ausgehend von Elementen wie Titan, Niob, oder Wolfram, durchgeführt, wobei Titanaluminide aufgrund ihrer geringen Dichte und Korrosionsbeständigkeit besonders vielversprechend sind.<sup>45</sup> Des Weiteren können auch Kompositmaterialien wie Metallboride, -carbide und -nitride hergestellt werden.<sup>25, 30</sup> Durch die mechanische Aktivierung verlaufen die Synthesen im Allgemeinen bei deutlich niedrigeren Temperaturen ab.<sup>46</sup> Im Extremfall reicht eine kurze Induktionsphase und die Reaktion verläuft fast von allein weiter. Auslöser für diese mechanisch induzierten selbstpropagierenden Reaktionen (MSR) sind die starke exotherme Reaktionsenthalpie und ein dadurch bedingter abrupter Temperaturanstieg.<sup>40</sup> MSR sind zum Beispiel die Bildung von Metallchalkogeniden aus den Elementen<sup>47</sup> oder die Reduktion von Metalloxiden mit unedleren Metallen<sup>48-49</sup> (Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Beispiele für mechanisch induzierte selbstpropagierende Reaktionen (MSR), a) die Bildung von Metallchalkogeniden aus den Elementen<sup>47</sup> und b) die Reduktion von CuO mit unedleren Metallen.<sup>49</sup> In den folgenden Gleichungen wird das Mahlen durch drei Kreise, die die Kugeln symbolisieren, dargestellt, adoptiert von Hanusa.<sup>50</sup>

Durch das Mahlen liegen die Produkte als nanokristallines Pulver mit einer hohen Oberfläche und möglichen Defekten vor. Diese Charakteristika sind von Vorteil für die Verwendung der Metalloxide in der Katalyse<sup>51</sup> und in Batterien<sup>52</sup> und für die Metallchalkogenide in Brennstoff- und Solarzellen.<sup>53</sup>

Anorganische Reaktionen machen immer noch einen Hauptteil mechanochemischer Synthesen aus, in den letzten zwei Jahrzehnten haben jedoch metallorganische Gerüstverbindungen (metal organic frameworks, MOFs) zunehmend an Bedeutung gewonnen.<sup>54</sup> Dies sind poröse Koordinationsnetzwerke, die aus Metallionen und organischen Linkern aufgebaut sind.<sup>55</sup> Strukturell sind sie den natürlichen Zeolithen nachempfunden, wobei durch die Kombination verschiedener Metalle und Moleküle eine flexible und rationale Synthese nach dem Baukastenprinzip möglich ist. Dadurch ergeben sich eine größere Vielfalt und die Möglichkeit zur Funktionalisierung und Kontrolle der Architektur. Als Beispiel ist in Abbildung 3 die Synthese und Struktur von ZIF-8 gezeigt.

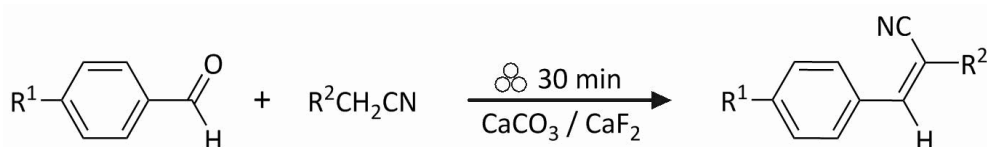


**Abbildung 3:** Mechanochemische Synthese und Struktur von ZIF-8.<sup>56-57</sup>

Diese metallorganische Gerüstverbindung gehört zur Klasse der ZIFs (Zeolitic imidazolate frameworks) und besteht aus Zinkionen, die tetraedisch von vier Imidazolatliganden koordiniert sind. Ein anderer häufig verwendeter Linker ist Terephthalsäure. Mit diesem konnten Li *et al.* als einer der ersten einen stabilen MOF erhalten, dessen Porosität sogar doppelt so groß wie die der meisten Zeolithe war.<sup>58</sup> Darauf begründet sich das große Potential von MOFs in der Speicherung und Trennung von Gasen, in der Katalyse und in Sensoren.<sup>54</sup> Am

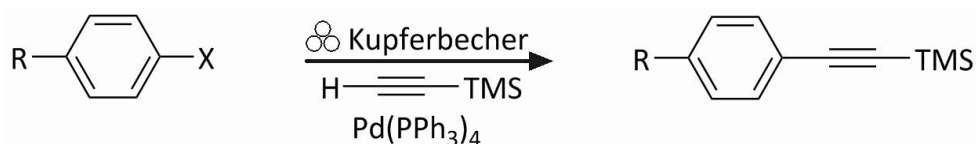
häufigsten werden metallorganische Gerüstverbindungen solvothermal hergestellt. Bei der Entfernung des Solvens kommt es nicht selten zum Zusammenbruch des Netzwerks.<sup>59</sup> Die Mechanochemie bieten hier den großen Vorteil, dass Lösungsmittel drastisch reduziert und MOFs sogar unter trockenen Bedingungen und ausgehend von unlöslichen Metalloxiden und -carbonaten in kurzer Zeit erhalten werden können.<sup>60-62</sup> Die Zugabe geringer Lösungsmittelmengen beschleunigt die Reaktion nicht nur, sondern kann auch strukturdirektierend wirken. Die Gruppe um James konnte durch die Variation des eingesetzten Lösungsmittels beim Mahlen von Zinkoxid mit Terephthalsäure Gerüstverbindungen unterschiedlicher Dimension herstellen.<sup>63</sup> Eine alternative Möglichkeit die Topologie des Produkts zu beeinflussen bietet die Zugabe von Salzen beim Mahlen (ion- and liquid-assisted grinding, ILAG).<sup>64</sup> Die Popularität dieser Reaktionsführung für metallorganische Gerüstverbindungen beruht auf Arbeiten von Frišić, der unter anderem zeigen konnte, dass ZIFs mit unterschiedlicher Struktur und Porosität durch die Zugabe diverser Ammoniumsalze selektiv zugänglich sind.<sup>56</sup>

Ein wichtiges Anwendungsgebiet der Mechanochemie machtk heutzutage auch die Synthese von organischen Verbindungen aus. Das Spektrum organischer Reaktionen ist so vielfältig, dass es hier nur beispielhaft dargestellt werden kann, zahlreiche Reviews geben einen detaillierteren Einblick.<sup>31, 65-66</sup> Im Fokus steht meistens die Bildung von neuen C-C-Bindungen. Diese können im einfachsten Fall ausgehend von Carbonylverbindungen in einer Knoevenagel-Kondensation aufgebaut werden. Kaupp *et al.*<sup>67</sup> sowie Wada und Suzuki<sup>68</sup> waren die Ersten, die für diesen Reaktionstyp mechanochemisch quantitative Ausbeuten erhalten konnten. Letztere konnten zeigen, dass die Reaktion durch die Zugabe von Calciumcarbonat oder -fluorid beschleunigt wird (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Mechanochemische Knoevenagel-Kondensation katalysiert durch Zugabe von Calciumcarbonat oder -fluorid.<sup>68</sup>

Des Weiteren können auch Aldol-,<sup>69</sup> Baylis-Hillmann-<sup>70</sup> und Wittigreaktionen<sup>71</sup> mechanochemisch in kürzerer Zeit und ohne die Zugabe von Lösungsmittel durchgeführt werden. Dies gilt ebenso für metallkatalysierte Kreuzkupplungen, wie die Heckreaktion<sup>72</sup> oder die Suzuki-<sup>73</sup> und Sonogashira-Kupplung.<sup>74</sup> Für letztere konnte die Gruppe um Mack zeigen, dass die sonst notwendigen katalytischen Kupfersalze durch einen Mahlbecher oder Kugeln aus Kupfer ersetzt werden können. Auf diese Weise war die Sonogashira-Kupplung von *para*-substituierten Benzolen mit Trimethylsilyl (TMS)-acetylen in hohen Ausbeuten möglich (Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Mechanochemische Sonogashira-Kupplung von *para*-substituiertem Benzol mit Trimethylsilyl (TMS)-acetylen im Kupferbecher.<sup>74</sup>

Die mechanoschemische Synthese von Peptiden gelang erstmals der Gruppe um Lamaty.<sup>75</sup> Ausgehend von Urethan-geschützten  $\alpha$ -Aminosäure-*N*-Carboxyanhydriden konnte dieser zunächst Di- und Tripeptide, später sogar ein Pentapeptid herstellen, wobei im Gegensatz zu klassischen Ansätzen die Reaktion ohne Lösungsmittel durchgeführt werden kann.<sup>33</sup> Štrukil *et al.* gelang die Kupplung von N- und C-Terminus geschützten Dipeptiden aus Glycin und Alanin auch ohne vorherige Bildung des Urethans durch die in situ Aktivierung mit 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid hydrochlorid (EDC·HCl) (Abbildung 6).<sup>76</sup>



**Abbildung 6:** Eintopfsynthese von Dipeptiden ausgehend von geschütztem Glycin und Alanin (SG = Schutzgruppe), eines in Form des Tosylat (Ts)-salzes durch in situ Aktivierung mit EDC·HCl unter lösungsvermitteltem Mahlen mit Nitromethan und Zugabe von Base und NaCl als Füllstoff.<sup>76</sup>

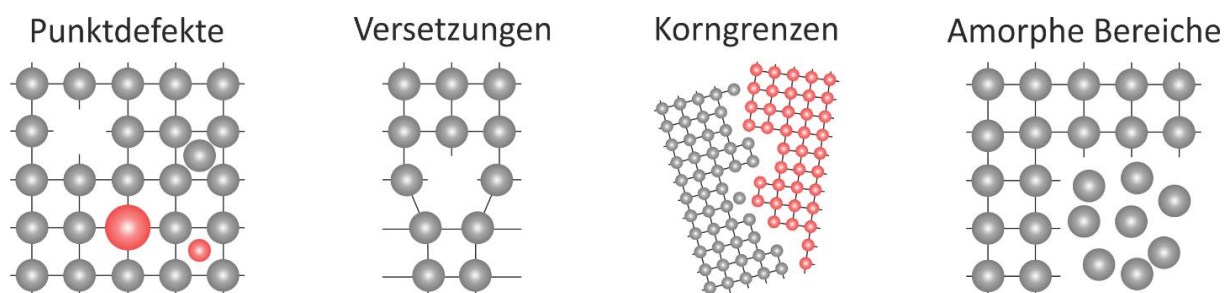
Dadurch konnten die Produkte unter lösungsvermitteltem Mahlen in einer Eintopfsynthese mit anschließend wässriger Aufarbeitung in guten Ausbeuten erhalten werden.

Neben dem Aufbau von neuen kovalenten Bindungen werden Materialien durch ein rationales Design von intermolekularen Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrückenbindungen konstruiert. Dieser Teil der Supermolekularen Chemie wird daher häufig auch unter dem Begriff des crystal engineering zusammengefasst.<sup>77</sup> Die Synthese von Cokristallen als ein wichtiger Teil dessen wird ausführlicher in Kapitel 2.2. besprochen.

Mahlprozesse spielen außerdem eine Rolle bei der Synthese von Nanopartikeln,<sup>78</sup> in der Pharmazie,<sup>79</sup> im Bergbau<sup>41</sup> und in der Abfallbeseitigung und -wiederaufbereitung.<sup>80</sup> Ein aktuelles Beispiel für letzteres ist die mechanochemische Dehalogenierung von polyhalogenierten Schadstoffen mit Magnesium, wodurch diese innerhalb der Matrix zu harmlosen und leicht entsorgbaren Verbindungen abgebaut werden können.<sup>81</sup> Erste kommerzielle Anwendungen verdeutlichen das zukünftige Potential der Mechanochemie. Die Skalierung von Laborsynthesen und Etablierung der Methode in der Industrie stehen jedoch noch am Anfang. Ein Grund dafür ist die unzureichende Aufklärung der zugrunde liegenden Mechanismen. Ebenso sind der Einfluss des Lösungsmittels und anderer Zusätze wie Salze auf den Reaktionsablauf noch nicht vollständig verstanden. Dadurch sind mechanochemische Synthesen nicht immer vorhersagbar.

### 2.1.4 Theoretische Grundlagen und Mechanismen

Eine einheitliche und vollständige mechanistische Beschreibung mechanochemischer Reaktionen ist aufgrund der verschiedenen Reaktionstypen, -bedingungen und Materialien schwierig. So sind anorganische Verbindungen eher härter und spröder als organische. Hinzu kommt, dass die Reaktion zwischen zwei Feststoffen prinzipiell inhomogen verläuft, wodurch die Verfolgung der Vorgänge beim Mahlen erschwert wird. Eine Gemeinsamkeit aller mechanisch induzierten Prozesse ist die Aktivierung der Reaktanden vor der eigentlichen Reaktion. Smekal definierte den Begriff der mechanischen Aktivierung erstmals als einen Vorgang, bei dem die Reaktionsfähigkeit eines Stoffes erhöht, die chemische Zusammensetzung jedoch unverändert bleibt.<sup>82</sup> Die mechanische Belastung führt dabei zu einem Spannungsfeld im Festkörper, wodurch eine Verschiebung der Atome aus ihrer stabilen Gleichgewichtsposition auf den Gitterplätzen und Änderung von Bindungslängen, -winkeln sowie gelegentlich eine elektronische Anregung resultiert.<sup>83</sup> Die Relaxation dieser metastabilen Zustände kann in Form von Wärme oder plastischer Deformation erfolgen. Dies führt letztlich zur Zerstörung des Kristalls und der Bildung einer neuen Oberfläche. Bei weiterer mechanischer Einwirkung verringert sich die Kristallgröße bis zu einem kritischen Wert und es kommt zur Amorphisierung oder Bildung von Übergangszuständen. Die Folge kann der Bruch einer chemischen Bindung und damit das Ablaufen einer chemischen Reaktion sein. Die stattfindenden Prozesse namentlich, die Anhäufung von Defekten, die Amorphisierung, die Bildung von metastabilen Polymorphen und die chemische Reaktion können im weiten Sinne unter dem Begriff der mechanischen Aktivierung zusammengefasst werden.<sup>84</sup> Eine Übersicht relevanter Defekte für mechanochemische Reaktionen ist in Abbildung 7 gegeben.



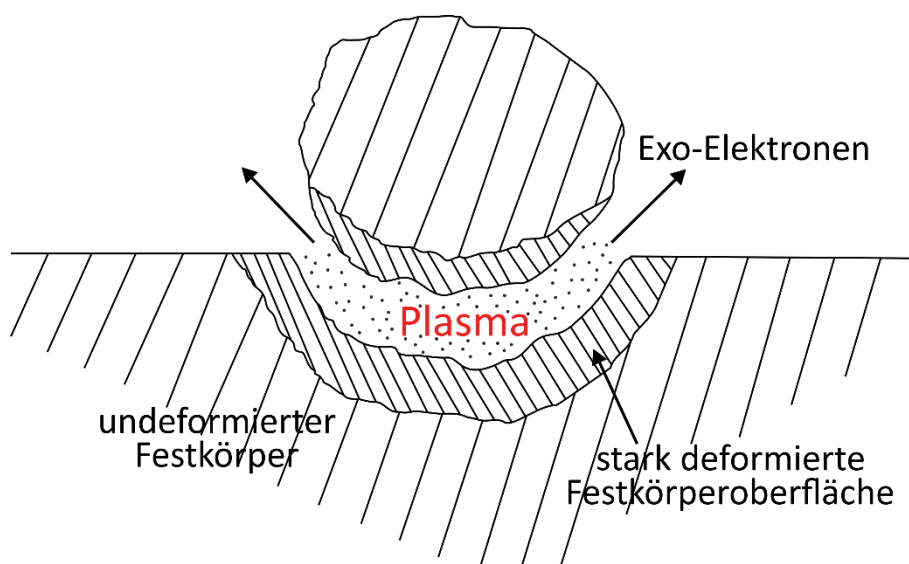
**Abbildung 7:** Defekte in Festkörpern nach mechanischer Aktivierung.<sup>85</sup>

Die mechanische Aktivierung ist abhängig von der Höhe und Art des Energieeintrages. Die mechanische Belastung kann kontinuierlich, wie bei der hydrostatistischen Kompression oder in Form eines einzelnen, kurzen Ereignisses, wie beim Stoß einer Kugel oder dem Schneiden mit einem Messer erfolgen. Dabei werden im Allgemeinen Stoß- und Scherkräfte unterschieden. Letztere treten auf, wenn zwei Oberflächen schnell aneinander vorbeigleiten. Zur Beschreibung der dabei stattfindenden Reibungsprozesse entwickelten Bowden, Tabor und Yoffe die Hot-Spot-Theorie.<sup>86-88</sup> Sie fanden heraus, dass durch plastische Verformungen lokale (circa  $1 \mu\text{m}^2$ ) Temperaturanstiege für kurze Zeit ( $10^{-4}$ - $10^{-3}$  s) von über 1000 K auftreten



können, die mechanisch induzierte Reaktionen verursachen. Diese Hot-Spots wurden experimentell auch für die Zersetzung von Bleiazid- und Pentaerythryltetranitrat-Kristallen nachgewiesen.<sup>89-90</sup>

Das erste Modell für mechanochemische Reaktionen wurden von Thiessen, Meyer und Heinicke postuliert.<sup>24</sup> Das von ihnen entwickelte Magma-Plasma-Modell betrachtet direkte Stöße statt laterale Reibungsprozesse. Demnach führt die Kollision zweier Partikel zur Freisetzung enormer Energiemengen, die in einen plasmaähnlichen Zustand mit lokalen Temperaturen von über  $10^4$  K resultieren (Abbildung 8). Das Plasma ist charakterisiert durch die Emission von angeregten Festkörperfragmenten, Elektronen und Photonen und existiert für weniger als  $10^{-7}$  s. Es wurde eine Reihe weiterer Theorien postuliert, die jede für sich eine limitierte Anwendbarkeit besitzt.<sup>24, 26, 91-93</sup> Daher ist anzunehmen, dass für unterschiedliche Reaktionen und Materialien auch andere Mechanismen, zum Teil auch mehrere zugleich, greifen können.<sup>41</sup>



**Abbildung 8:** Schematische Darstellung des Magma-Plasma-Modells nach Thiessen.<sup>24, 90</sup>

### 2.1.5 Kinetik und Temperatur

Ein genereller Temperaturanstieg beim Mahlen ist zu erwarten, das Auftreten von Hot-Spots und Plasmen ist für harte und raue anorganische Verbindungen aber sehr viel wahrscheinlicher als für organische, da diese sich dabei zersetzen würden. Temperaturmessungen mit Hilfe von Thermoelementen für metallische Legierungsbildungen von 50-200 °C und die Abschätzung der Temperatur für eine organische Diels-Alder-Reaktion von rund 90 °C lassen zu mindestens Zweifel an der Anwendbarkeit für diese Synthesen aufkommen.<sup>30, 94</sup> Die Temperatur beim Mahlen in Kugelmøhlen hängt im Wesentlichen von dem Møhlentyp und den Mahlparametern ab.<sup>95</sup> Für mechanisch induzierte selbstpropagierende Reaktionen kann neben dem kollisionsbedingten auch ein Beitrag der Reaktionsenthalpie zur Gesamttemperatur nachgewiesen werden.<sup>48, 96</sup> Die Verfolgung der Temperatur beim Mahlen stellt eine große Herausforderung dar. Der abrupte

Temperaturanstieg in MSRs ermöglicht nicht nur in situ Temperaturmessungen, sondern auch die Unterscheidung in eine Induktionsphase, in der die Aktivierung der Reaktanden und eine Reaktionsphase, in der die eigentliche Umsetzung stattfindet.<sup>97-98</sup> Außerdem kann dadurch der Einfluss von Mahlparametern auf die Kinetik mechanochemischer Reaktionen untersucht werden.<sup>99-100</sup> Die Ergebnisse zeigten, dass die Reaktionsraten im Wesentlichen von den Kontaktflächen zwischen den Partikeln, die von der Partikelgröße abhängig sind und von der Diffusion der Reaktanden innerhalb des Produktgemisches bestimmt werden.<sup>99</sup> Faktoren, die die Diffusionsraten beeinflussen sind Defekte, die Produktmorphologie und lokale Temperaturen.<sup>12, 101</sup> Zumindest für mechanische Legierungsbildungen muss eine Aktivierungstemperatur erreicht werden, da beim Kühlen des Mahlbechers mit Flüssigstickstoff keine Reaktion beobachtet wurde.<sup>102</sup> Aufgrund der unterschiedlichen Materialeigenschaften unterscheiden sich die Diffusionsmechanismen in anorganischen und organischen Verbindungen grundlegend. Erstere besitzen generell sehr hohe Diffusionskoeffizienten, welche mit der Temperatur und durch eine mechanische Aktivierung zunehmen. So beträgt beispielsweise der Diffusionskoeffizient für die Penetration von Chrom in Eisen bei Raumtemperatur  $10^{-12} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ , bei 1400-1600 K ( $2 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ) und nach mechanischer Aktivierung sogar bis zu  $10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ .<sup>12</sup> Dieser Zusammenhang lässt sich mit der Gleichung für den Diffusionskoeffizienten  $D$  in Feststoffen erklären (1).<sup>103</sup>

$$D = D_0 \exp\left(-\frac{E}{RT}\right) \quad (1)$$

Abgesehen von der Materialkonstante  $D_0$  und der universellen Gaskonstante  $R$  hängt  $D$  nur von der Temperatur  $T$  und der Aktivierungsenergie  $E$  ab. In der Form ähnelt diese Gleichung der von Arrhenius.<sup>104</sup> Übertragen auf mechanochemische Reaktionen bedeutet dies, dass eine Erhöhung der Temperatur, entweder durch externes Erwärmen oder durch den mechanischen Energieeintrag zu einer Erhöhung des Diffusionskoeffizienten und damit zu einer Beschleunigung der Reaktion führen sollte. Der mechanisch bedingte Temperaturanstieg ist vermutlich aber weniger entscheidend als die Verringerung der Aktivierungsenergie. Dies geschieht beim Mahlen durch die Verringerung der Partikelgröße und gleichzeitigen Zunahme der Oberfläche sowie durch die Bildung von Defekten.<sup>105</sup> Die Kinetik mechanochemischer Reaktionen wird also im Wesentlichen von der Kontaktbildung zwischen den Feststoffen bestimmt. Die Verringerung der Partikelgröße erfolgt durch die Kollision mit den Mahlkugeln. Dabei erhöht sich die Partikeloberfläche und somit die Kontaktwahrscheinlichkeit zwischen den Reaktanden. Aufgrund der chaotischen Kugelbewegung im Mahlbecher erfolgt die mechanische Aktivierung und Durchmischung einer statistischen Verteilung.

Eine kinetische Beschreibung dieses komplexen Sachverhalts ermöglicht die Kollisionstheorie.<sup>106</sup> Diese betrachtet Gruppenkollisionen von Oberflächenatomen bzw. -molekülen zweier unterschiedlicher Partikel im Bereich der mechanischen Einwirkung. Die Reaktionsgeschwindigkeit  $v(t)$  ergibt sich dabei nach Gleichung (2) als Produkt der Wahrscheinlichkeiten der Kontaktflächenbildung zwischen den Partikeln und der Kollision mit den Mahlkugeln.

$$v(t) = K_m \times S_n \quad (2)$$

Dabei steht der Faktor  $K_m$  für die Reaktionswahrscheinlichkeit bei einer bestimmten mechanischen Einwirkung pro Kontakteinheit,  $x$  für die Wahrscheinlichkeit der Kollision in kontaktgebrachter Partikel mit dem Mahlkörper und  $S_n$  für die Oberfläche der Kontaktregionen der Reaktanden während der mechanischen Einwirkung. Aufgrund der Zunahme der Partikeloberfläche beim Mahlen steigt  $S_n$ , wobei die Bildung einer frischen Oberfläche mit Hilfe von Gleichung (3) beschrieben werden kann.

$$S = S_m (1 - e^{-kt}) \quad (3)$$

Dabei ist  $S$  die spezifische Oberfläche nach einer bestimmten Zeit  $t$  des Mahlens und  $S_m$  die maximale spezifische Oberfläche. Die Geschwindigkeitskonstante  $k$  verdeutlicht die Wichtigkeit der Entstehung einer neuen Oberfläche. Nach Gleichung (3) ist die Bildung dieser begrenzt durch das Erreichen eines Gleichgewichtszustandes nach einer bestimmten Mahldauer. Die Kollisionstheorie ermöglicht die Interpolation experimenteller Daten, ist jedoch nicht erfolgreich bei der Beschreibung von Prozessen auf atomarer Ebene, da sie weder den mechanochemischen Nicht-Gleichgewichtszustand<sup>107</sup>, das Ausmaß der mechanischen Verformung<sup>91</sup> noch die Art des Verfahrens berücksichtigt.<sup>108</sup>

Die mechanochemische Umwandlung in Kugelmøhlen erfolgt durch den von Kollisionen hervorgerufenen mechanischen Stress. Dabei treffen die Kugeln mit einer Kollision allerdings nur einen geringen, zufälligen Anteil des gesamten Pulvers, von dem unter Umständen wiederum nur eine gewisse Menge die nötige mechanische Energie für die Umsetzung erfährt.<sup>109</sup> Bei dem Mahlen in Kugelmøhlen handelt es sich daher, im Vergleich zu anderen mechanochemischen Prozessen, um eine diskontinuierliche Methode. Die durchschnittliche Dauer einer Kollision beträgt dabei 1 ms oder weniger<sup>110</sup> und ist damit deutlich länger als die, durch die mechanische Belastung verursachten lokalen Umwandlungen im Festkörper, die in einem Zeitintervall von circa 1-10 ns ablaufen.<sup>111-114</sup> Daraus folgt, dass jede Kollision mehrere lokale Deformationsprozesse auslöst und dass diese abgeschlossen sind, bevor die nächste Kollision stattfindet.<sup>25</sup> Unter diesen Umständen wird die Kinetik mechanisch aktivierter Vorgänge nur durch die Gesamtanzahl der Kollisionen und nicht durch die Zeit bestimmt.<sup>115-117</sup> Einen weiteren Einfluss hat auch die Zugabe oder Freisetzung einer Flüssigkeit beim Mahlen.

### 2.1.6 Einfluss flüssiger Phasen

Mechanisch induzierte Vorgänge laufen selten wirklich trocken ab. Beispielsweise konnte schon beim Pressen von KBr-Rohlingen, eine Technik, die für Infrarotspektroskopiemessungen entwickelte wurde,<sup>118</sup> der Einfluss der Feuchtigkeit des Kaliumbromids oder die Absorption aus der Atmosphäre auf die Diffusion von Ionen in die KBr-Matrix beobachtet werden.<sup>119</sup> Als Quelle für Flüssigkeit kommen neben der Luftfeuchtigkeit und der Hygroskopie des Stoffes auch Solvate in Frage. So können Hydrate schon beim Pressen oder Mahlen im Mørser das Kristallwasser abgeben.<sup>120</sup> Die Wichtigkeit des Ausgangsmaterials für den Fortgang einer

mechanochemischen Reaktion zeigt sich, wenn Eisen(II)-sulfat und  $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3 H_2O$  im Mörser vermahlen werden. Dabei findet mit dem Heptahydrat  $Fe(SO_4) \cdot 7 H_2O$  eine Reaktion statt, mit dem wasserfreien  $Fe(SO_4)$  hingegen nicht. Dies kann mit der Freisetzung des Kristallwassers beziehungsweise der höheren Stabilität des Anhydrats erklärt werden.<sup>121</sup> Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von dem Ausgangsstoff konnte für den 1:1 Cokristall aus Carbamazepin und Nicotinamid gezeigt werden.<sup>122</sup> Dabei erfolgte die Cokristallbildung mit dem Dihydrat von Carbamazepin am schnellsten gefolgt von den jeweiligen Polymorphen des Anhydrats Form I und Form III.

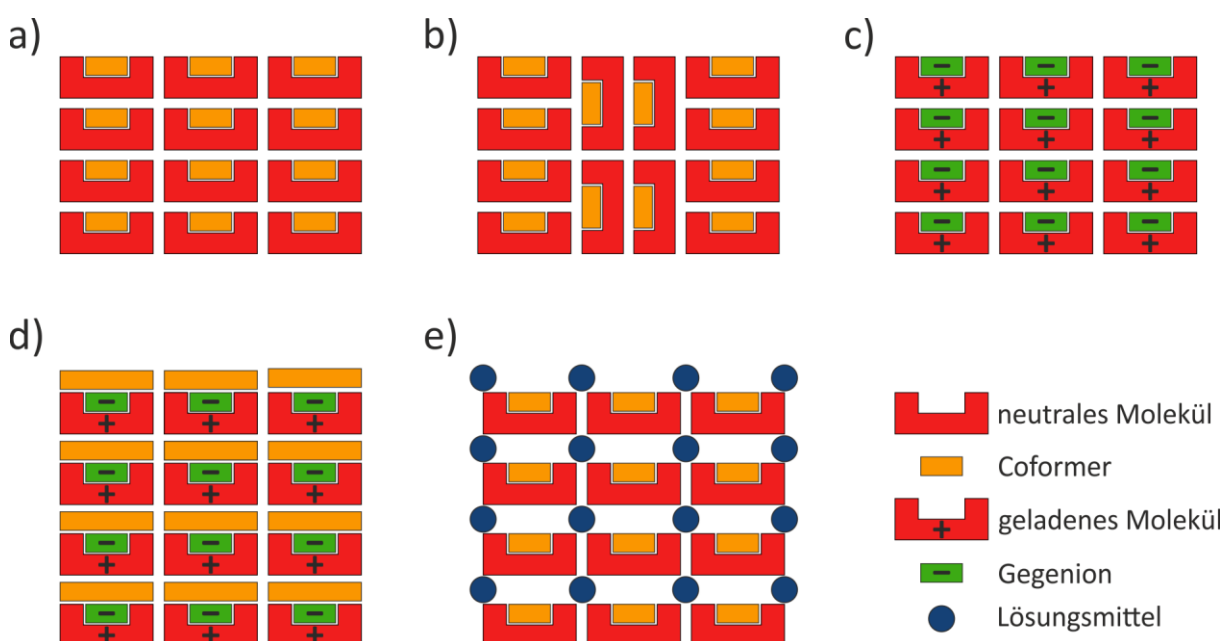
Der kinetische Einfluss von Lösungsmittel auf den Ablauf einer mechanochemischen Cokristallbildung wurde erstmal von Shan *et al.* untersucht.<sup>13</sup> Diese stellten fest, dass die Zugabe geringen Mengen an Lösungsmittel zum trockenen Feststoffgemisch die Reaktion drastisch beschleunigt und zum Teil erst ermöglicht. Aus dem Vergleich der Umsetzung für verschiedene Lösungsmittel schlossen sie, dass zumindest eine partielle Löslichkeit der Reaktanden in diesen gegeben sein sollte. Spätere Untersuchungen zeigten, dass die Beschleunigung der Reaktion größtenteils unabhängig von der Wahl des Lösungsmittels ist und nicht mit der Löslichkeit der Ausgangsstoffe in diesem zusammenhängt, wobei ein Einfluss der Lösungsmittelmenge festgestellt wurde.<sup>123</sup> Diese Beobachtung und die Suche nach einem allgemein gültigen Bezeichnung hat zu der Umbenennung des bis dahin geprägten Begriffs des solvent-drop grinding<sup>124</sup> in liquid-assisted grinding (LAG) geführt.<sup>125</sup> Die Zugabe von Lösungsmittel zum Reaktionsgemisch wird in dieser Arbeit entweder mit lösungsvermittelterm Vermahlen oder einer Reaktionsführung unter LAG-Bedingungen beschrieben. Die überwiegende Anzahl organischer Mahlsynthesen werden aufgrund des katalytischen Effekts und einer oft höheren Kristallinität des Produkts heutzutage unter LAG-Bedingungen durchgeführt.

Die Gründe für die Beschleunigung der Reaktion und die Wirkungsweise des Lösungsmittels sind noch nicht vollkommen verstanden.<sup>9</sup> Shan *et al.* vermuteten, dass die Bildung von Kristallisationskeimen bzw. zusätzliche Freiheitsgrade und die Verbesserung molekularer Kollisionen für den kinetischen Effekt verantwortlich sind.<sup>13</sup> Bowmaker *et al.* kommen zu dem Schluss, dass das Lösungsmittel einen alternativen Diffusionspfad ermöglicht, bei dem die Diffusionskoeffizienten höher als im Festkörper sind.<sup>126-127</sup> Eine flüssige Phase wirkt demnach als eine Art Schmiermittel, dass die Mobilität der Reaktanden erhöht und gleichzeitig die Stabilität der Partikel durch eine Verringerung der Grenzflächenspannung im Festkörper herabsetzt.<sup>25</sup> Daraus resultiert auch eine Änderung der Rheologie, dem Deformationsverhalten des Pulvers, wodurch die eingebrachte mechanische Energie anders verteilt wird.<sup>12</sup> Die Einflussmöglichkeit einer flüssigen Phasen sind somit vielfältig und experimentell nur schwer zu unterscheiden. Für die Bildung von Cokristallen hat sich gezeigt, dass ein Lösungsmittel gewählt werden sollte, welches eine ähnliche Löslichkeit für die Reaktanden und möglichst eine schlechtere für den Cokristall besitzt, um eine Übersättigung zu gewährleisten.<sup>128-129</sup> Die Wahl des Lösungsmittels bestimmt außerdem, welches Produkt erhalten wird. Für die mechanochemische Synthese von Cokristallen konnte in zahlreichen

Studien der Einfluss des Lösungsmittels auf die selektive Bildung von Polymorphen gezeigt werden.<sup>124, 130-131</sup>

## 2.2 Cokristalle

Die Bildung von Cokristallen war ursprünglich mit der Hoffnung, insbesondere in der pharmazeutischen Industrie, verbunden, dass diese weniger zum Polymorphismus neigen als einzelne Verbindungen.<sup>132</sup> Auch wenn zahlreiche Studien dies inzwischen widerlegt haben,<sup>133-135</sup> hat das Interesse an Cokristallen in den letzten Jahren, nicht zuletzt aufgrund eines effektiveren Screenings durch die Einführung des lösungsvermittelten Vermahlens, rasant zugenommen. Cokristalle sind kristalline Mehrkomponentensysteme bestehend aus neutralen Molekülen, die über intermolekulare Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrückenbindungen<sup>136-137</sup>,  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen<sup>138</sup> oder Halogenbindungen<sup>139-140</sup> stabilisiert werden<sup>141-142</sup> (Abbildung 9).



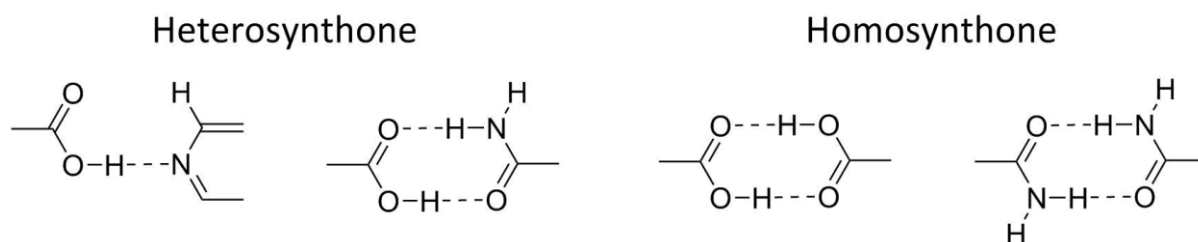
**Abbildung 9:** Schematische Darstellung möglicher kristalliner Formen: a) und b) Polymorphe eines molekularen Cokristalls, c) Salz, d) ionischer Cokristall und e) Solvat.

Der Übergang zu den entsprechend Salzen (Abbildung 9c) ist häufig fließend, da sich nur die Position des Protons zwischen der Donor- und Akzeptorgruppe unterscheidet, welche abhängig ist von der Säure- und Basenstärke der Molekülgruppe und der Temperatur.<sup>143-145</sup> Am häufigsten sind molekulare Cokristalle, die nur aus organischen Molekülen aufgebaut sind (Abbildung 9a und b) Braga *et al.* konnten jedoch zeigen, dass auch metallorganische und anorganische Verbindungen beteiligt sein können.<sup>146-148</sup> Für die Kombination aus organischen Molekülen wie Barbitursäure mit Alkali- und Erdalkalisalzen prägte dieser den Begriff der ionischen Cokristalle (Abbildung 9d).<sup>149</sup> Die Vielfalt möglicher Cokristalle wird durch den Einbau von Lösungsmittel (Solvate, Abbildung 9e) und das Auftreten von Polymorphen (Abbildung 9a und b) zusätzlich erweitert. Polymorphismus beschreibt das Auftreten einer

Verbindung in verschiedenen Kristallstrukturen bei gleicher chemischer Zusammensetzung.<sup>150-151</sup> Das erste organische Polymorph entdeckten Liebig und Wöhler 1832 bei Untersuchungen von Benzamid.<sup>152</sup> Letzterer synthetisierte 12 Jahre später mit Chinhydron, einer 1:1 Verbindung aus Hydrochinon und Chinon, auch den ersten Cokristall.<sup>153</sup> Seit den 90er Jahren des 20. Jahrhundert hat die Cokristallforschung signifikant zugenommen. Toda synthetisierte Wirt-Gast-Komplexe<sup>154</sup> im Mörser und stellte fest, dass mechanochemische Reaktionen schneller und effizienter als in Lösung ablaufen können.<sup>155</sup> Etter studierte die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen in einer Vielzahl unterschiedlicher Cokristalle<sup>136, 156-159</sup> und leitete daraus die nach ihr benannten Regeln ab.<sup>160</sup> Die bekannteste davon ist, dass der stärkste Wasserstoffbrückendonor Wasserstoffbrückenbindungen mit dem stärksten Wasserstoffbrückenakzeptor ausbildet. Diese Erkenntnis konnte Caira in mechanochemischen Konkurrenzreaktionen zwischen dem Wirkstoff Sulfadimidin (SD) und den Cokristallbildnern (Coformer) 2-Hydroxybenzoesäure (SA) und 2-Aminobenzoessäure (AA) bestätigen.<sup>137</sup> Die bevorzugte Bildung des Cokristalls mit 2-Aminobenzoessäure konnte er außerdem erstmals in einer Verdrängungsreaktion zeigen, bei der der Cokristall SD:SA (1:1) sich durch das Vermahlen mit 2-Aminobenzoessäure in den stabileren SD:AA (1:1) Cokristall umwandelt. Den Zugang zu alternativen Cokristallen auf mechanochemischen Wege im Vergleich zur Kristallisation aus Lösung beschrieb Hollingsworth als einer der ersten.<sup>161</sup> Neben diesen beiden hauptsächlichen Methoden ist die Synthese von Cokristallen auch in der Schmelze,<sup>129, 162</sup> in Suspension<sup>163</sup> und durch Sprüh-<sup>164</sup> oder Gefriertrocknung<sup>165</sup> möglich. Der wichtigste Vorteil der Mechanochemie gegenüber lösungsbasierten Methoden ist, dass die Reaktanden nicht löslich und miteinander mischbar sein müssen.<sup>129, 166</sup> Hinzukommt, dass nicht nur die Selektivität durch die Wahl des Lösungsmittels unter LAG-Bedingungen, sondern auch die Stöchiometrie des Produktes kontrolliert werden kann.<sup>167</sup> Eine Herausforderung bleibt die Vorhersage, ob und unter welchen Bedingungen ein Cokristall gebildet wird. Zwar ist dieser größtenteils thermodynamisch gegenüber den Ausgangsstoffen bevorzugt, die praktische Synthese ist trotzdem immer noch häufig von Fehlversuchen geprägt.<sup>168-170</sup>

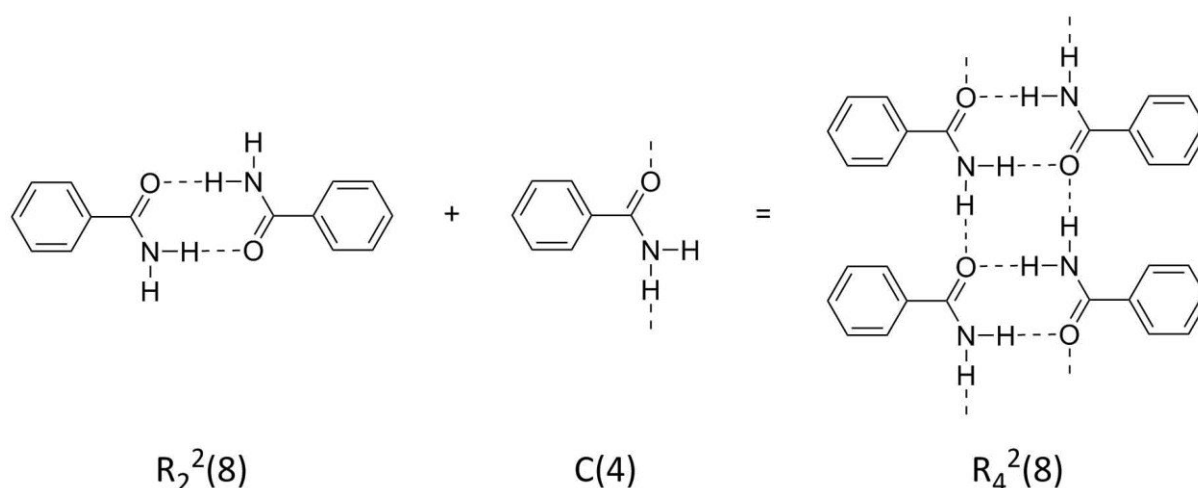
### 2.2.1 Supermolekulare Synthese

Die zielgerichtete und rationale Planung der Synthese von Cokristallen basiert auf supermolekularen Synthonen, einem Konzept des crystal engineering. Die Stabilisierung von Cokristallen beruht auf intermolekularen Wechselwirkungen, wobei Wasserstoffbrückenbindungen den größten Teil ausmachen. Diese können zwischen zwei gleichartigen (Homosynthon) oder verschiedenartigen Molekülen (Heterosynthon) gebildet werden (Abbildung 10).<sup>132</sup>



**Abbildung 10:** Heterosynthone zwischen einer Carbonsäure und einem Stickstoffaromaten oder Amid und Homosynthone der Dimere aus Carbonsäuren oder Amiden.

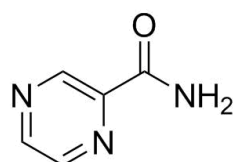
Heterosynthone werden generell bevorzugt gebildet, wobei Wasserstoffbrückenbindungen zwischen einem aromatischen Stickstoffatom oder einer Amidgruppe und einer Carbonsäure besonders häufig sind.<sup>171</sup> Homosynthone sind überwiegend Dimere von Carbonsäuren oder Amiden, wobei letztere im Allgemeinen stabiler sind. Eine genauere Beschreibung und Klassifizierung von Wasserstoffbrückenbindungsmotiven, die bis heute Anwendung findet, wurde von Etter eingeführt.<sup>160</sup> Diese unterteilte Wasserstoffbrückenbindungen in Ketten- (C), Ring- (R), Dimer- (D) und intramolekulare (S) Strukturen. Hinter dem jeweiligen Kennzeichen folgt dann die Anzahl der Protonendonoren und -akzeptoren tief- bzw. hochgestellt sowie die Anzahl der im Strukturmotiv enthaltenen Atome in Klammern. Ein häufiges Strukturmotiv ist beispielsweise das Dimer eines primären Amids, welches nach diesem System als  $R_2^2(8)$ -Homosynthon bezeichnet werden kann. Durch die Kombination mit einem C(4)-Kettenmotiv ergibt sich ein  $R_4^2(8)$ -Homosynthon, sodass auch kompliziertere Wasserstoffbrückenbindungsmotive mit diesem System beschrieben werden können (Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Klassifizierung von Wasserstoffbrückenbindungsmotiven in primären Amiden nach Etter.<sup>160</sup>

### 2.2.2 Cokristalle von Pyrazinamid

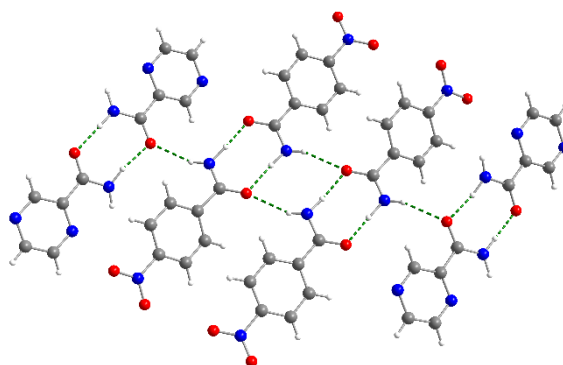
Pyrazinamid (PZA) ist ein Wirkstoff, der in Kombination mit anderen Substanzen wie Isoniazid, Rifampicin und Ethambutol zur Behandlung von Tuberkulose eingesetzt wird und laut Weltgesundheitsorganisation zu den lebenswichtigen Medikamenten gehört.<sup>172</sup> Tuberkulose ist eine bakterielle Infektionskrankheit, die am häufigsten die Lunge befällt und mit rund zehn Millionen Erkrankungen im Jahr 2016 weltweit zur Haupttodesursache aller heilbaren Infektionskrankheiten zählt.<sup>173</sup> Die genaue Wirkungsweise von Pyrazinamid ist bislang noch ungeklärt, bekannt ist nur, dass PZA im Körper enzymatisch durch die Pyrazinamidase zur aktiven Form Pyrazin-2-carbonsäure (POA) metabolisiert wird.<sup>174</sup> Cokristalle von Pyrazinamid bieten die Möglichkeit die geringe Wasserlöslichkeit von PZA von  $15 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$  bei  $25^\circ\text{C}$ <sup>175</sup> und weitere Nachteile der festen Formulierungen zu verbessern. Darüber hinaus eignen sich Cokristalle von Pyrazinamid als Modellverbindungen, um die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen zu untersuchen.<sup>176</sup> Pyrazinamid ist ein starres Molekül bestehend aus einer Amidgruppe und einer Pyrazineinheit, wodurch es sowohl als Protonendonator als auch -akzeptor fungieren kann (Abbildung 12).



Pyrazinamid (PZA)

**Abbildung 12:** Molekülstruktur von Pyrazinamid.

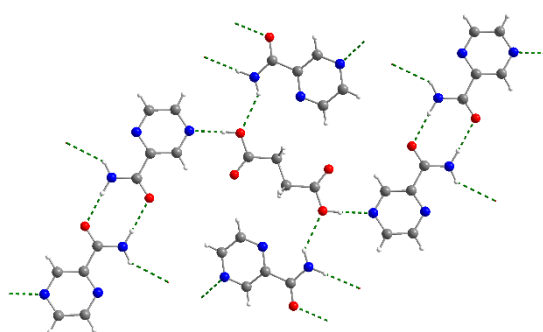
Es existieren vier Polymorphe von PZA ( $\alpha$ – $\delta$ ), von denen die *alpha*-Form bei  $25^\circ\text{C}$  die stabilste Modifikation ist.<sup>177-178</sup> Der erste Cokristall von Pyrazinamid wurde mit 4-Nitrobenzamid von Aakeröy beschrieben.<sup>179</sup> Dieser stellte fest, dass in dem 1:1 Cokristall ungewöhnlicherweise kein Heterosynthon, sondern nur homomere Dimere der Amide gebildet werden (Abbildung 13).



**Abbildung 13:** Strukturmotiv des Pyrazinamid:4-Nitrobenzamid (1:1) Cokristalls (CSD ASAYIC).<sup>179</sup> Wasserstoffbrückenbindungen sind durch grün gestrichelte Linien gekennzeichnet.



Das bevorzugte Auftreten von Pyrazinamiddimeren in seinen Cokristallen ist kein Einzelfall und deutet auf eine große Stabilität dieses Homosynthons hin.<sup>176, 180-181</sup> Die Bildung eines Säure-Amid Heterosynthons wurde im Cokristall von Pyrazinamid mit 2,5-Dihydroxybenzoesäure beobachtet.<sup>182</sup> Abourahma *et al.* konnten unter LAG-Bedingungen zwei Cokristalle mit unterschiedlicher Stöchiometrie bestehend aus PZA und 4-Nitrobenzoesäure erhalten, wobei die stabilere 2:1 Verbindung auch ausgehend von dem 1:1 Cokristall durch Mahlen mit einem Äquivalent PZA zugänglich ist.<sup>183</sup> Die überwiegende Anzahl der bisher beschriebenen Cokristalle von Pyrazinamid werden mit monosubstituierten Benzoesäuren,<sup>180, 184</sup> den Isomeren der Dihydroxybenzoesäure<sup>185-186</sup> oder aliphatischen Dicarbonsäuren als Coformer gebildet.<sup>187-188</sup> Zum Zeitpunkt der Arbeit war nur ein polymorpher Cokristall von Pyrazinamid bekannt.<sup>181, 187</sup> Die Kristallstrukturen dieser Pyrazinamid:Bernsteinsäure (2:1) Cokristalle unterscheiden sich nur minimal. In beiden Formen bildet Pyrazinamid ein Homosynthon und Bernsteinsäure verbrückt zwei PZA-Einheiten via O–H···N Wasserstoffbrückenbindungen (Abbildung 14).

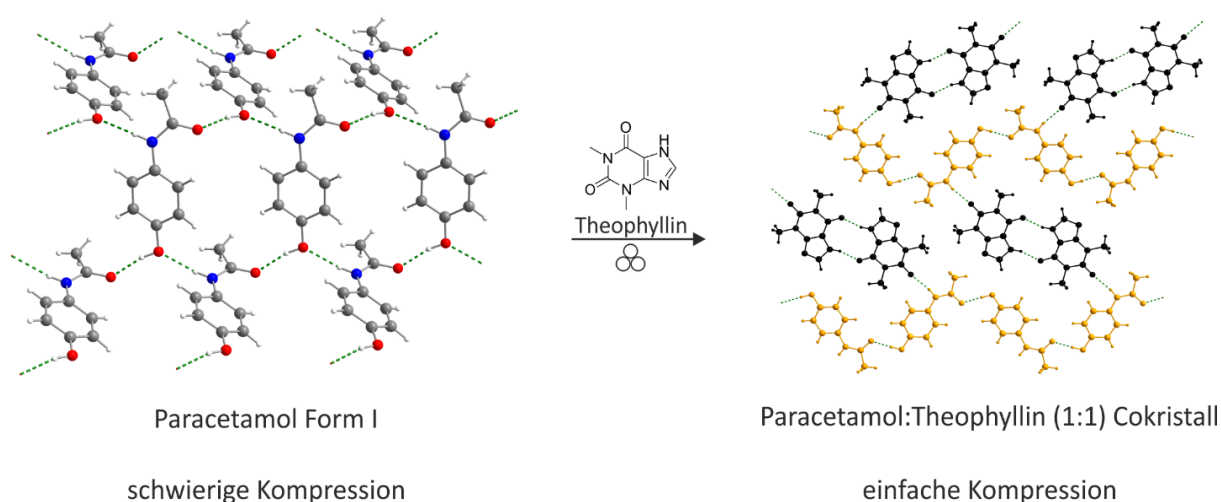


**Abbildung 14:** Strukturmotiv des Pyrazinamid:Bernsteinsäure (2:1) Cokristalls (CSD LATTOR).<sup>181</sup> Wasserstoffbrückenbindungen sind durch grün gestrichelte Linien gekennzeichnet.

Das Heterosynthon zwischen der Carboxylgruppe und dem aromatischen Stickstoffatom liegt in vielen Cokristallen von Pyrazinamid vor, da es nach den Regeln von Etter bevorzugt gebildet wird.<sup>160</sup> Eine Verbesserung der Löslichkeit von Pyrazinamid konnte durch die Cokristallbildung mit Dicarbonsäuren erzielt werden.<sup>187</sup> Die Kombination von zwei Wirkstoffen in einem Cokristall ist besonders wünschenswert. Versuche von Cherukuvada und Nangia PZA und Isoniazid zu cokristallisieren führten zwar nur zu einem binären Eutektikum, durch Zugabe von Bernsteinsäure entstand jedoch ein ternäres Gemisch, welches eine höhere Auflösungsrate als reines Isoniazid und Pyrazinamid zeigte.<sup>181</sup> Die Cokristallbildung von Pyrazinamid mit einem zweiten pharmazeutisch relevanten Wirkstoff war hingegen erfolgreich mit 4-Aminosalicylsäure und Diflunisal als Coformer.<sup>145, 189</sup>

### 2.2.3 Anwendung von Cokristallen

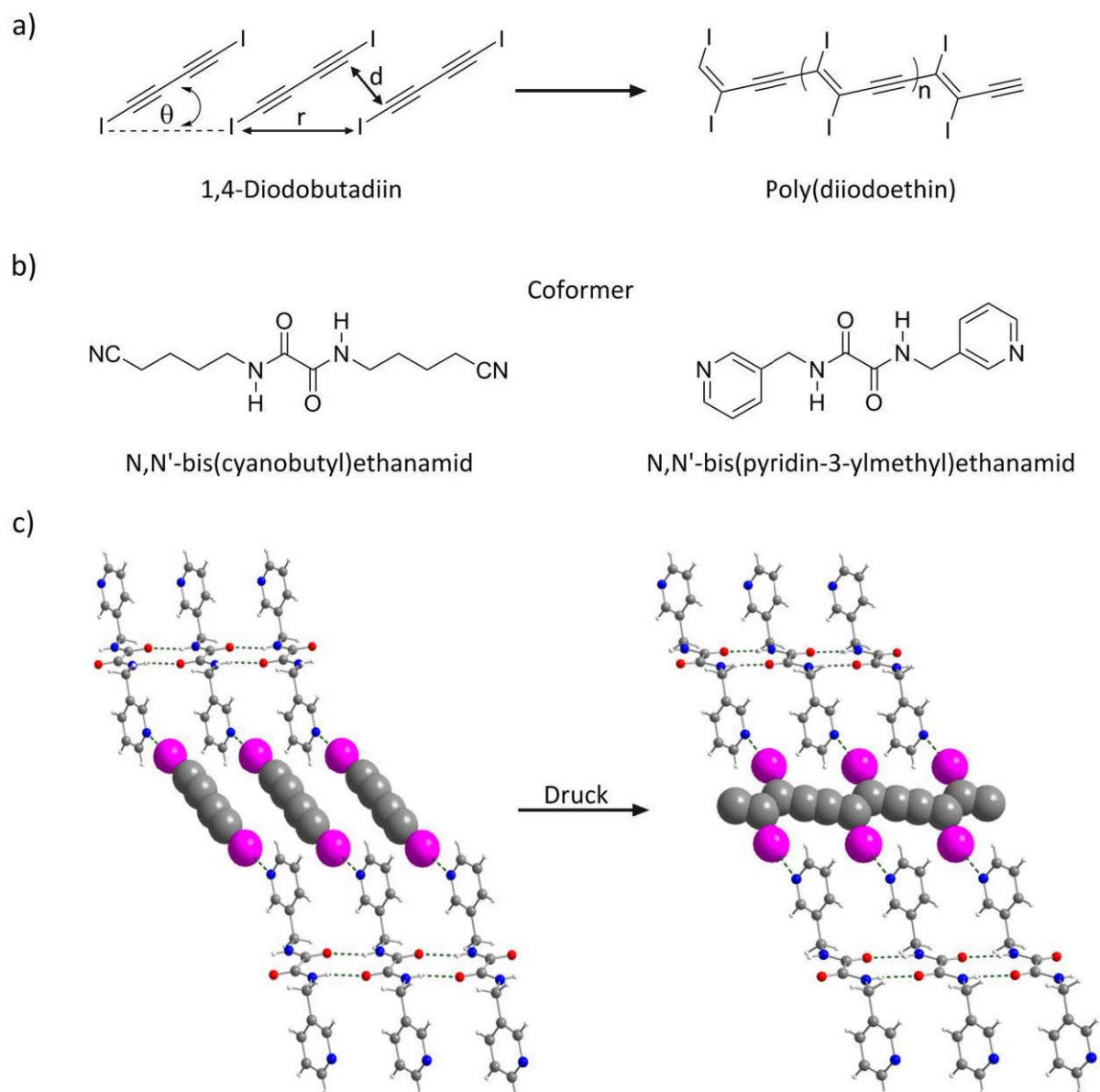
Die Bildung von Cokristallen ermöglicht es, die Kristallstruktur und damit die physikalisch-chemischen Eigenschaften einer Verbindung durch die Wahl eines geeigneten Coformers zu beeinflussen, ohne das ursprüngliche Molekül zu verändern. Dadurch sind Cokristalle vor allem in der pharmazeutischen Industrie von großem Interesse. Pharmazeutische Cokristalle bestehen üblicherweise aus dem eigentlichen Wirkstoff und toxikologisch unbedenklichen Coformern, die von der amerikanischen Behörde für Lebens- und Arzneimittel (U.S Food and Drug Administration, FDA) in der GRAS (generally recognized as safe)-Liste veröffentlicht werden. Die FDA erkennt Cokristalle mittlerweile als neuartige feste Formen an, wodurch diese unabhängig patentierbar sind. Dadurch können bestehende Patente eines Wirkstoffes außerdem verlängert beziehungsweise als neue Formulierung auf den Markt gebracht werden.<sup>190</sup> Im Gegensatz zu Salzen können Cokristalle auch von nicht ionisierbaren Wirkstoffen gebildet werden, wobei die Anzahl möglicher Coformer generell größer ist und auch mehr als ein Coformer gleichzeitig verwendet werden kann.<sup>191</sup> Dies erlaubt auf vielfältige Weise die gezielte Verbesserung von wesentlichen Eigenschaften wie die Löslichkeit,<sup>192-193</sup> Auflösungsrate,<sup>194</sup> Bioverfügbarkeit,<sup>195</sup> die Stabilität gegen Temperatur<sup>196</sup> und Luftfeuchtigkeit<sup>197</sup> sowie das Verformungsverhalten.<sup>138</sup> Die Kompressibilität eines Wirkstoffes ist für die spätere Tablettierung mitentscheidend. Beispielsweise ist die thermodynamische stabile Form I von Paracetamol schlecht pressbar, während die metastabile Form II aufgrund der Schichtstruktur deutlich besser verarbeitet werden kann. Karki *et al.* konnten zeigen, dass die mechanischen Eigenschaften von Form I durch die Cokristalbildung mit Theophyllin deutlich verbessert werden können.<sup>138</sup> Theoretische Berechnungen bestätigten, dass die in Schichten angeordneten Moleküle im 1:1 Cokristall für die bessere Kompressibilität verantwortlich sind (Abbildung 15).



**Abbildung 15:** Optimierung der Kompressibilität von Paracetamol Form I durch die mechanochemische Cokristallbildung mit Theophyllin. Im Cokristall (CSD KIGLUI01)<sup>138</sup> sind die Theophyllinmoleküle schwarz und die Schichten von Paracetamol orange dargestellt. Wasserstoffbrückenbindungen sind durch grün gestrichelte Linien gekennzeichnet.

Das größte Potential von Cokristallen für die pharmazeutische Branche ist die Erhöhung der Löslichkeit, vor allem von sonst schwer- oder unlöslichen Verbindungen, da dies die Bioverfügbarkeit verbessert.<sup>198</sup> Die Löslichkeit des Cokristalls aus Carbamazepin, einem schlecht löslichen Medikament gegen Epilepsie, und Nicotinamid ist zum Beispiel 150 mal größer als die von Carbamazepin-Dihydrat.<sup>192</sup> Rodriguez-Hornedo *et al.* konnten zeigen, dass die Löslichkeit von Cokristallen mit der Löslichkeit des Coformers korreliert und dass der Grund für die bessere Löslichkeit im Vergleich zum reinen Wirkstoff aus einer Verringerung der Barriere für die Solvatisierung resultiert.<sup>192, 199</sup> Der 1:1 Cokristall aus Carbamazepin und Saccharin ist zwar weniger löslich, zeigt dafür aber eine bessere Stabilität und Pharmakokinetik gegenüber der bisher vermarkteten Form und gilt daher als vielversprechende Alternative.<sup>200</sup> Saccharin ist außerdem ein Süßungsmittel und kann daher auch den Geschmack von Wirkstoffen verbessern. Aufgrund der kombinierten Vorteile hat die gemeinsame Cokristallbildung aus Lebensmittelzusatzstoffen und pharmazeutischen Wirkstoffen bzw. zwei verschiedenen Wirkstoffen in letzter Zeit an Bedeutung gewonnen. Dies zeigt sich in einer Zunahme der angemeldeten Patente.<sup>201</sup> Entresto™ ist ein Cokristall, der bereits von der FDA zugelassen ist. Dies ist ein ionischer Cokristall aus Natriumsacubitril, Dinatriumvalsartan und Wasser, der von Novartis gegen Herzinsuffizienz eingesetzt wird.<sup>202-</sup><sup>203</sup> Erste Patentanmeldungen wurden auch schon für Cokristalle von Pflanzenschutzmitteln eingereicht.<sup>204</sup>

Ein weites Anwendungsgebiet für Cokristallen ist die Synthese von neuen Materialien. Dabei ist besonders die gezielte Anordnung von Molekülen entscheidend. Ein Beispiel dafür ist die topochemische Polymerisation zu Poly(diiodoethin) im Festkörper. Goroff *et al.* gelang durch die Vororientierung des Monomers 1,4-Diodobutadiin im Cokristall die regioselektive 1,4-Polymerisation.<sup>205</sup> Dafür war es nötig den Winkel ( $\theta$ ) und den Abstand zwischen den Monomeren ( $r$ ) einzustellen, um einen bestimmten Abstand ( $d$ ) zwischen dem C1- des einen und dem C4-Atom des anderen Monomers zu erhalten (Abbildung 16a). Für diesen Zweck synthetisierten sie zunächst ein Reihe von Cokristallen von 1,4-Diodobutadiin mit verschiedenen Ethandiamiden, die die notwendigen Kriterien erfüllen (Abbildung 16b).<sup>206</sup> Während sie für den Cokristall mit N,N'-bis(cyanobutyl)ethandiamid die spontane Polymerisation bei der Kristallisation beobachteten, blieb der 2:1 Cokristall aus N,N'-bis(pyridin-3-ylmethyl)ethandiamid und 1,4-Diodobutadiin zunächst stabil.<sup>205</sup> In einer anschließenden Veröffentlichung konnten die Autoren zeigen, dass die Polymerisation dieses Cokristalls durch hohe Drücke induziert werden kann,<sup>207</sup> welches der erste Nachweis einer so herbeigeführten Einkristall-zu-Einkristall Polymerisation war (Abbildung 16c).<sup>208</sup>



**Abbildung 16:** Schematische Darstellung der topochemischen Polymerisation von 1,4-Diodobutadiin zu Poly(diiodoethin),<sup>205</sup> a) Anordnung und Strukturformel der Monomere und des Polymers, b) Strukturformeln der verwendeten Coformer für die Vororientierung des Monomers im Cokristall und c) Kristallstruktur des Cokristalls mit N,N'-bis(pyridin-3-ylmethyl)ethandiamid vor (CSD WANNOP)<sup>206</sup> und nach der druckinduzierten Polymerisation (CSD REWVUM).<sup>208</sup> Die intermolekularen Wechselwirkungen in den Cokristallen sind durch grün gestrichelte Linien gekennzeichnet.

Dieses Beispiel zeigt, dass die Kombination von Wasserstoffbrücken- und Halogenbindungen in Cokristallen die kontrollierte Synthese von neuen Materialien ermöglicht. Durch die Vielfalt von intermolekularen Wechselwirkungen finden Cokristalle auch Verwendung in Pigmenten,<sup>209</sup> in der Molekularelektronik<sup>210</sup> oder für die Optimierung von Explosivstoffen.<sup>211</sup> Das wichtigste Anwendungsgebiet von Cokristallen bleibt aber die pharmazeutische Industrie. Neben der Verbesserung der physikalisch-chemischen Eigenschaften von Wirkstoffen können Cokristalle auch zur Aufreinigung dieser oder zur Trennung von Enantiomeren eingesetzt werden.<sup>212-213</sup>

### 2.2.4 Mechanismen von Cokristallen

Trotz einer Vielzahl erfolgreicher Anwendungen von Cokristallen, die heutzutage vor allem mechanochemisch synthetisiert werden, sind die zugrunde liegenden Mechanismen noch nicht vollständig aufgeklärt. Das Auftreten von sehr hohen lokalen Temperaturen, die im Magma-Plasma-Model und der Hot-Spot-Theorie postuliert sind, erscheinen für Cokristalle unwahrscheinlich, da dies zur thermischen Zersetzung der Organik führen würde. Die Beschreibung von mechanochemischen Reaktionen mit einem generellen Mechanismus ist ebenfalls unrealistisch, da sowohl der mechanische Energieeintrag als auch die Materialeigenschaften der Reaktanden einen Einfluss haben.<sup>25, 35</sup> Im Vergleich zu anorganischen Materialien sind organische Verbindungen wie Cokristalle wesentlich weicher und besitzen im Allgemeinen eine höhere Mobilität auf molekularer Ebene.<sup>9</sup> Aufgrund der unterschiedlichen chemischen Charakteristika von organischen Substanzen wurden für Cokristalle verschiedene Mechanismen beobachtet, die im Wesentlichen in drei Kategorien eingeteilt werden können: 1. molekulare Diffusion, 2. die Bildung eines Eutektikums und 3. die Kristallisation über eine amorphe Phase. Die Gemeinsamkeit der auftretenden Intermediate, unabhängig davon, ob ein Gas, eine flüssige oder eine amorphe Phase gebildet wird, ist die erhöhte Mobilität im Vergleich zu den kristallinen Ausgangsstoffen.<sup>214</sup>

Eine Cokristallbildung über molekulare Diffusion zwischen zwei Feststoffen ist wahrscheinlich, wenn mindestens einer der Reaktanden einen signifikanten Dampfdruck besitzt. Basierend auf kinetischen Untersuchungen konnten Rastogi *et al.* erstmals für Cokristalle von Pikrinsäure mit aromatischen Kohlenwasserstoffen einen solchen Mechanismus nachweisen.<sup>215</sup> Sie postulierten ein Modell, wonach die Reaktion zu Beginn an der Phasengrenze der beiden Reaktanden stattfindet, dann die Diffusion des Kohlenwasserstoffs entweder über die Dampfphase oder die Oberfläche erfolgt und schließlich die Reaktion innerhalb des Festkörpers von Pikrinsäure voranschreitet. In weiteren Studien untersuchten sie den Einfluss der Partikel- und Molekülgröße auf die Geschwindigkeit der Diffusion. Dabei kamen sie zu dem Schluss, dass hauptsächlich die Oberflächenmigration für die Diffusionsprozesse verantwortlich ist.<sup>216-217</sup> Eine Diffusion über die Dampfphase findet vermutlich für Cokristalle von *p*-Benzochinon mit Biphenolen statt.<sup>218</sup>

Kaupp untersuchte Vorgänge zwischen organischen Feststoffen sowie Feststoff und Gasen mit Hilfe der Rasterkraftmikroskopie. Daraus leitetet er einen Vorschlag für den generellen Ablauf mechanochemischer Reaktionen von organischen Molekülen in drei Phasen ab.<sup>219</sup> Zuerst erfolgt die Aktivierung der Reaktanden, dann ihre Reaktion und schließlich die Kristallisation des Produkts. Der mechanische Energieeintrag sorgt dabei für die Erzeugung von Defekten und die Verbesserung der Oberflächendiffusion durch das Vermischen der Reaktanden und das Schaffen einer frischen Oberfläche.<sup>214</sup>

Wie bereits in Kapitel 2.1.6 beschrieben, können flüssige Phasen die Reaktion noch beschleunigen. Neben der Zugabe von Lösungsmittel kommen auch Eutektika mit einem niedrigen Schmelzpunkt in Frage. Ein Beispiel für die intermediäre Bildung einer flüssigen eutektischen Phase ist der Cokristall aus Benzophenon und Diphenylamin.<sup>220</sup> Dieser entsteht

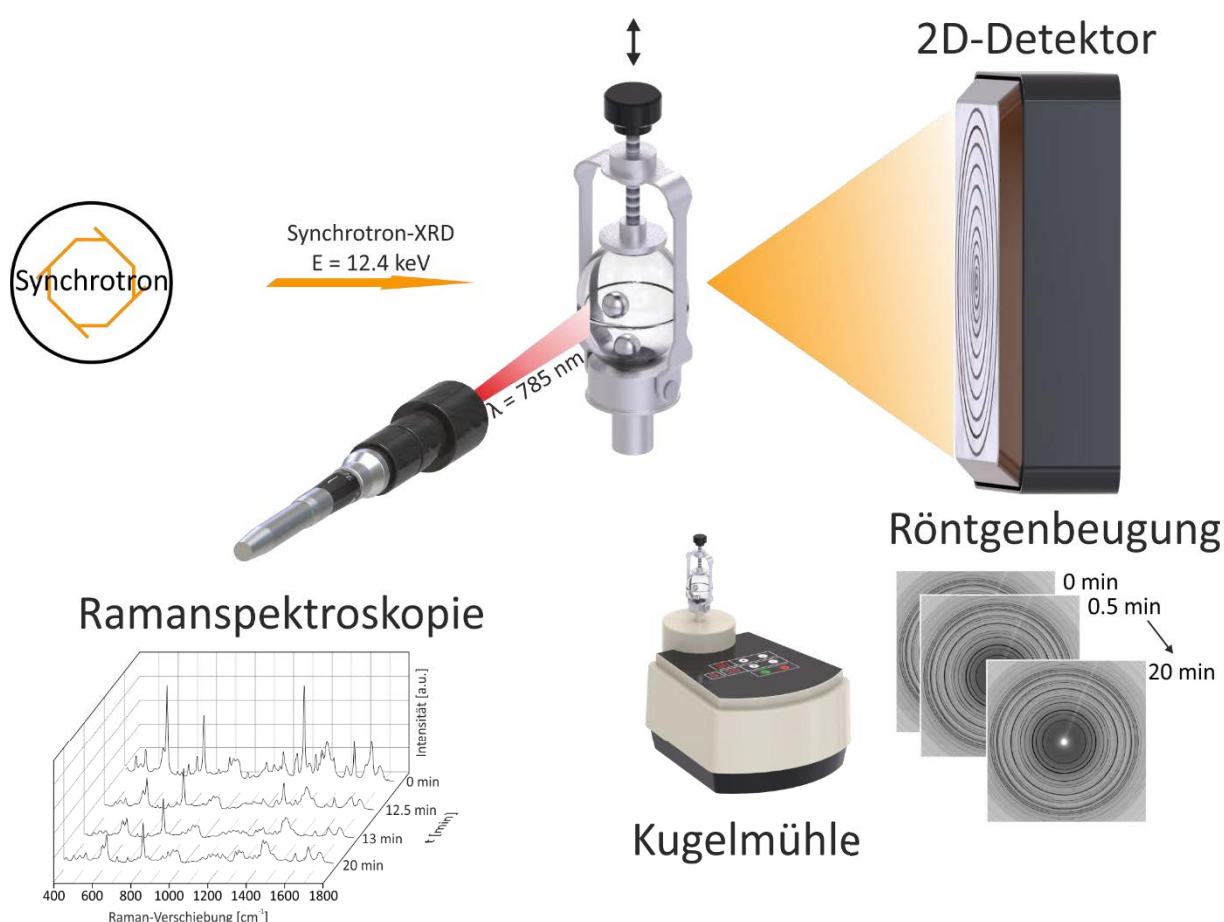
bereits bei Raumtemperatur, wenn Einkristalle der beiden Substanzen in Kontakt gebracht werden. Dabei bildet sich an der Kontaktfläche zunächst ein flüssiges, metastabiles Eutektikum, aus dem anschließend der feste Cokristall kristallisiert.

Die Cokristallbildung über eine amorphe Zwischenstufe ist wahrscheinlich, wenn die Reaktanden nicht flüchtig und über starke intermolekulare Wechselwirkungen stabilisiert sind.<sup>214</sup> Der Anteil der amorphen Phase im Produkt ist dabei abhängig von der Temperatur. So konnte gezeigt werden, dass für den Cokristall aus Carbamazepin und Saccharin ein höher amorpher Anteil im Produkt vorliegt, wenn diese bei tiefen Temperaturen vermahlen werden. Während der anschließenden Lagerung bei Raumtemperatur wandelt sich die amorphe Phase jedoch langsam in den Cokristall um.<sup>221</sup> Ein weiteres Beispiel für die Beteiligung einer amorphen Phase ist der Cokristall aus Phenazin und Mesaconsäure. Bei der Verfolgung dieser Reaktion stellten Nguyen *et al.* fest, dass nach einer Stunde trockenem Vermahlen circa 70 % des 1:1 Cokristalls entstanden sind.<sup>222</sup> Die übrigen 30 % lagen vermutlich amorph vor, da bei der Lagerung die Ausbeute zunahm. Längeres Mahlen führte hingegen zu einer Verringerung der Ausbeute des Cokristalls. Dies deutet darauf hin, dass für mechanochemische Reaktionen eine optimale Mahldauer existiert.<sup>214</sup>

### 2.3 In situ Untersuchungen mechanochemischer Reaktionen

Erste Erkenntnisse über den Ablauf mechanochemischer Reaktion können durch ex situ Messungen gewonnen werden.<sup>131, 223-225</sup> Dabei wird der Mahlvorgang immer wieder kurzzeitig unterbrochen und ein Teil des Reaktionsgemisches für die Charakterisierung entnommen. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass beim Öffnen des Mahlbechers flüchtige Verbindungen wie Lösungsmittel oder Gase entweichen können. Außerdem ist bei einem ausreichenden mechanischen Energieeintrag die Umwandlung des Reaktionsgemisches selbst nach dem Stoppen des Mahlens zu befürchten. Daher unterscheidet sich der zeitliche Reaktionsverlauf im Vergleich zu einem kontinuierlichen Mahlprozess. Im Extremfall kann die Beeinflussung der Reaktionsbedingungen dazu führen, dass entweder keine Reaktion stattfindet oder ein anderes Produkt erhalten wird, weil die Intermediate metastabil sind.<sup>40, 226</sup> Eine störungsfreie und kontinuierliche Analyse des Reaktionsverlaufs erfordert in situ Messungen. Diese zeitaufgelösten in situ Untersuchungen mechanochemischer Synthesen bieten die Möglichkeit die Kinetik und Bildungswege von Kristallisationsvorgängen in Echtzeit zu verfolgen. Der erste experimentelle Aufbau für in situ Messungen mechanochemischer Reaktionen in einer Kugelmühle wurde 2013 von Frišćić *et al.* beschrieben.<sup>227</sup> Diese verwendeten hochenergetische Synchrotronstrahlung (87 keV), um Röntgenpulverdiffraktogramme des Reaktionsgemisches mit einer Zeitauflösung im Sekundenbereich durch den geschlossenen Mahlbecher zu messen. Als Bechermaterial dienten Stahl, Aluminium oder Polymethylmethacrylat (PMMA). Die hohe Zeitauflösung erlaubt auch die Detektion von kurzlebigen Intermediaten, die optimalerweise anschließend rein isoliert werden können.<sup>228-229</sup> Neben dem qualitativen Reaktionsverlauf konnten auch Aussagen zum Einfluss von Lösungsmitteln und Salzen auf die Kinetik und

Partikelgrößenentwicklung der mechanochemischen Synthese von metallorganischen Gerüstverbindungen getroffen werden. Dabei wurde für die Bildung von ZIF-8 ein Mechanismus beobachtet, wonach die Nukleation und das Kristallwachstum des Produkts ausgehend von einer amorphen Phase stattfindet.<sup>227</sup> Basierend auf einer plötzlichen Abnahme der Reflexintensität wurde auch für das trockene Vermahlen von Carbamazepin mit Saccharin eine Amorphisierung angenommen, wobei im Gegensatz zur Reaktion unter LAG-Bedingungen keine Cokristallbildung im PMMA-Becher beobachtet wurde.<sup>228</sup> Ein Mahlbecher aus PMMA besitzt den Vorteil, dass dieser auch für sichtbares Licht transparent ist, wodurch in situ Ramanmessungen möglich werden. Damit kann nicht nur die Umwandlung von kristallinen, sondern auch von amorphen und flüssigen Reaktionsteilnehmern in Echtzeit verfolgt werden.<sup>230-231</sup> Ramanmessungen eignen sich insbesondere für kinetische Untersuchungen zum Einfluss von Mahlparametern und können somit wesentlich zu einem besseren mechanistischen Verständnis von Mahlsynthesen beitragen.<sup>232</sup> In unserer Gruppe wurde daher eine Kopplung aus in situ Synchrotron-Röntgenbeugung (X-ray diffraction, XRD) und Raman-Spektroskopie entwickelt (Abbildung 17).



**Abbildung 17:** Schematische Darstellung der in situ Kopplung aus Synchrotron-Röntgenbeugung und Raman-Spektroskopie zur Verfolgung mechanochemischer Reaktionen in einer Kugelmühle in Echtzeit.<sup>233</sup>

Mit dieser können erstmals simultan Röntgenbeugungsmuster und Ramanspektren des Mahlguts mit einer Zeitauflösung von 30 s gemessen werden. Die Methodenkombination erlaubt damit die zeitaufgelöste Verfolgung mechanochemischer Reaktionen unter realistischen Bedingungen, wobei Informationen über den kristallinen und molekularen Zustand des Materials in Echtzeit erhalten werden können. Die Vorteile und Anwendbarkeit dieses Aufbaus wurde bereits für die Synthese von metallorganischen Gerüstverbindungen und einem Cokristall demonstriert. Dabei fand für den Cokristall aus Theophyllin und Benzoessäure (1:1) eine direkte Umsetzung der Edukte zu dem Produkt in weniger als 10 min statt. Für die metallorganischen Gerüstverbindungen konnten zum Teil auch kristalline Intermediate beobachtet werden, die sich beim weiteren Mahlen in thermodynamisch stabilere Phasen umwandelten.<sup>233</sup> Basierend auf diesen ersten, vielversprechenden Ergebnissen sollen in dieser Arbeit die grundlegenden Mechanismen und der Einfluss zentraler Reaktionsparameter auf die mechanochemische Bildung von Cokristallen mit Hilfe der in situ XRD-Raman-Kopplung näher untersucht werden. Aufgrund der Transparenz des verwendeten PMMA-Bechers in einem breiten elektromagnetischen Spektrum ist eine Erweiterung des bisherigen Aufbaus mit anderen analytischen Methoden ebenfalls denkbar.



### 3. Materialien und Methoden

#### 3.1 Chemikalien

Alle Chemikalien wurden kommerziell erworben und ohne weitere Aufreinigung verwendet. Der Reinheitsgrad und die Hersteller dieser sind in Tabelle 1 und 2 aufgelistet. Für Experimente im wässrigen Medium wurde MilliQ-Wasser (18.2 MΩ bei 25 °C) aus der Reinstwasseranlage Milli Q der Firma Millipore Corporation gewonnen.

**Tabelle 1:** Verwendete Lösungsmittel

Lösungsmittel	Summenformel	Reinheit	Hersteller
Aceton	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O	99.5 %	Chem Solute
Acetonitril	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N	99.8 %	J.T. Baker
Diethylether	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O	99.7 %	Fisher Chemikalien
Dimethylformamid	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO	99.5 %	AppliChem
Methanol	CH <sub>4</sub> O	99.95 %	Chem Solute
<i>n</i> -Heptan	C <sub>7</sub> H <sub>16</sub>	≥ 99 %	Merck
<i>n</i> -Hexan	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	≥ 96 %	Merck
<i>n</i> -Hexanol	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O	98 %	Merck
<i>n</i> -Oktan	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub>	99 %	Merck
Toluol	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub>	99.5 %	Chem Solute

**Tabelle 2:** Verwendete Chemikalien

Substanz	Summenformel	Reinheit	Hersteller
Adipinsäure	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	99 %	Sigma Aldrich
Azelainsäure	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>	98 %	Alfa Aesar
Benzoessäure	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	99.5 %	Acros Organics
Bernsteinsäure	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	99 %	Acros Organics
Glutarsäure	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	99 %	Acros Organics
Isoniazid	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O	98 %	Alfa Aesar
Isonicotinamid	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O	99 %	Acros Organics
Korksäure	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	98 %	Sigma Aldrich
Malonsäure	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	≥ 99 %	Sigma Aldrich
Nicotinamid	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O	≥ 99.5 %	Sigma Aldrich
Oxalsäure	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	98 %	Sigma Aldrich
Oxalsäure-Dihydrat	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub> · 2 H <sub>2</sub> O	> 99 %	Sigma Aldrich
Pimelinsäure	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	≥ 99 %	Carl Roth
Pyrazinamid	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O	zur Synthese	Merck
Pyrazin-2-carbonsäure	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	zur Synthese	Merck
Sebacinsäure	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	98 %	Alfa Aesar
Siliciumdioxid	SiO <sub>2</sub>	-	Sigma Aldrich
Theobromin	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	99 %	Acros Organics
Theophyllin	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	≥ 99 %	Sigma Aldrich

#### 3.2 Mechanochemische Synthesen

Die mechanochemischen Synthesen wurden in einer Vibrationskugelmühle Pulverisette 23 (Fritsch, Deutschland) durchgeführt. Für eine typische Synthese wurden die zuvor eingewogenen Reaktanden (Gesamtmasse = 500 mg, Genauigkeit =  $\pm 0.3$  mg) in einen 10 ml Mahlbecher aus Stahl überführt und zusammen mit zwei 10 mm Mahlkugeln aus rostfreiem Stahl (Gewicht pro Kugel = 4 g) für 20 min bei einer Mahlfrequenz von 50 Hz zur Reaktion gebracht. Im Falle von lösungsvermittelten Experimenten (LAG) wurden zu dem Reaktionsgemisch 100  $\mu$ l des gewählten Lösungsmittels hinzugegeben und der Mahlbecher sofort verschlossen. Im Gegensatz dazu bezeichnet das Mahlen unter trockenen Bedingungen in dieser Arbeit, dass kein zusätzliches Lösungsmittel bewusst zugegeben worden ist. Da die verwendeten Chemikalien vor der Synthese nicht getrocknet wurden, kann eine Absorption von Luftfeuchtigkeit nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Nachdem beendeten Mahlvorgang wurden die Feststoffe in ein 5 ml Probenglas überführt und gegebenenfalls über Nacht unter dem Abzug getrocknet, bevor sie mittels Röntgenpulverdiffraktometrie analysiert wurden.

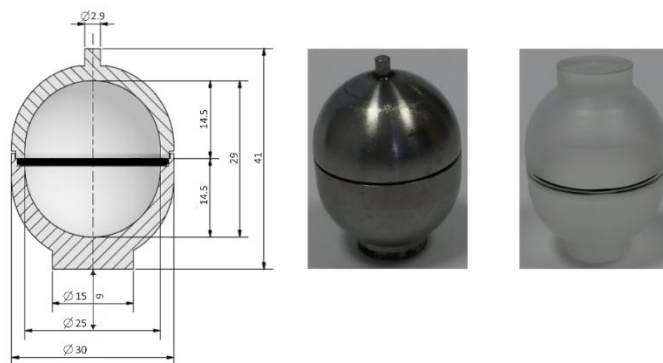
Neben dem Stahlbecher wurde zum Teil auch ein Mahlbecher aus PMMA mit identischen Maßen für die Synthesen verwendet. Darüber hinaus haben Mahlparameter wie die Mahlfrequenz und die Kugelgröße einen großen Einfluss auf den mechanischen Energieeintrag in einer Kugelmühle. Dieser basiert auf den Kollisionen der Mahlkugeln mit sich selbst, dem Mahlgut und der Becherwand. Dabei ergibt sich die kinetische Energie der Kugeln  $E_{\text{kin}}$  aus dem Produkt der Kugelmasse  $m_K$  und der Geschwindigkeit  $v_K$  (Gleichung 4).

$$E_{\text{kin}} = \frac{m_K v_K^2}{2} \quad (4)$$

Die Geschwindigkeit der Kugeln hängt wiederum von der Beschleunigung  $a$  und der freien Weglänge  $D$  ab (Gleichung 5).

$$v_K = \sqrt{2aD} \quad (5)$$

Letztere ist gegeben durch die Amplitude der Schwingung und die Becherhöhe. Die verwendeten Mahlbecher und ihre technischen Maße sind in Abbildung 18 dargestellt.



**Abbildung 18:** Schematische Darstellung des PMMA-Bechers mit technischen Maßen und Amplitude des Mahlbechers in mm (links) sowie die verwendeten Becher aus Stahl (Mitte) und PMMA (rechts).

### 3.3 Stabilitätsexperimente

#### 3.3.1 Suspensionsversuche

Zur Bestimmung der thermodynamisch stabilsten Modifikation eines Cokristalls bei Raumtemperatur wurden Suspensionsversuche durchgeführt. Dafür wurden 300 mg des gemahlten Cokristalls und eine 1:1 Mischung beider Polymorphe in jeweils 2 ml *n*-Heptan oder *n*-Oktan suspendiert und für mindestens drei Tage gerührt. Anschließend wurde das Produkt getrocknet und mittels Röntgenpulverdiffraktometrie charakterisiert.

#### 3.3.2 Heizexperimente und Langzeitstabilitätsversuche

Für den Pyrazinamid:Pimelinsäure (1:1) Cokristall wurde außerdem das thermische Verhalten und die Langzeitstabilität bei Raumtemperatur untersucht. Für die Heizexperimente wurden 300 mg des Form I und Form II Cokristalls ohne und mit Zugabe von 2 ml *n*-Oktan in einem geschlossenen 10 ml Glasvial im Ölbad erwärmt und täglich Proben für XRD-Messungen entnommen. Dabei wurde anhand der Pulverdiffraktogramme eine Umwandlung von Form I zu Form II ab einer Temperatur von 80°C beobachtet. Die Umwandlung und Langzeitstabilität von PZA:PM Form II bei Raumtemperatur in Abhängigkeit von den Synthesebedingungen wurde mit Hilfe von XRD-Messungen zeitlich verfolgt. Ausgehend von der im vorherigen Kapitel beschriebenen Standardsynthese wurde systematisch ein Syntheseparameter variiert. Dazu zählten die Mahldauer, Mahlfrequenz, Kugelgröße, die Zugabe von 0.1 ml Hexan sowie das Bechermaterial. Die verschiedenen Reaktionsprodukte wurden dann in einem offenen Probeträger bei einer Durchschnittstemperatur von 27 °C und einer Luftfeuchtigkeit von 32 % gelagert. Die gepressten Pulver wurden zu Beginn jeden Tag und später in einem Abstand von zwei Wochen mittels Röntgenbeugung charakterisiert. Anschließend wurde die Phasenzusammensetzung durch die Rietveld-Verfeinerung der gewonnen Pulverdiffraktogramme bestimmt. Als Kriterium für den Beginn der Umwandlung von Form II wurde das Vorliegen von mindestens 1 % PZA:PM Form I in der Probe laut Rietveld-Verfeinerung gewählt.

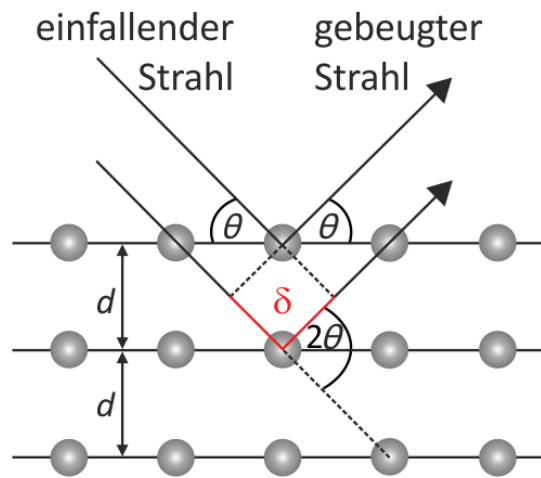
## 3.4 Analytische Methoden

### 3.4.1 Röntgenbeugung

Wilhelm Conrad Röntgen entdeckte 1895 die nach ihm benannten Röntgenstrahlen.<sup>234</sup> Dabei handelt es sich um elektromagnetische Wellen mit einer Wellenlänge von circa  $10^{-3}$  bis 10 nm. Für klassische Röntgenbeugungsexperimente wird üblicherweise Strahlung in einem Energiebereich von 3 bis 100 keV genutzt.<sup>235</sup> Diese wird erzeugt, indem durch eine Hochspannung Elektronen von einer Kathode auf eine positive Anode im Vakuum beschleunigt werden. Bei dem Aufprall entsteht hauptsächlich Wärme, die übrigen Elektronen treten jedoch in Wechselwirkung mit dem kernnahen Feld der Anode und werden abgebremst. Dabei kommt es neben der Bremsstrahlung auch zur charakteristischen Röntgenstrahlung. Da die Ausbeute an Röntgenstrahlen mit der Ordnungszahl zunimmt dient als Kathodenmaterial häufig Wolfram. Als Anodenmaterial werden reine Metalle wie Kupfer, Molybdän oder Chrom verwendet. Bei einer ausreichenden Energie des beschleunigten Elektrons, der sogenannten Absorptionskante, verlassen kernnahe Elektronen die Anode und es entstehen unvollständig aufgefüllte Schalen. Diese werden durch Elektronen aus einer nächsthöheren Schale aufgefüllt. Die dabei freiwerdende Energie entspricht der Differenz aus den Bindungsenergien der beteiligten Schalen, welche in Form von Röntgenstrahlung emittiert wird. Die Wellenlänge dieser ist charakteristisch für das Element und die beteiligten Schalen. Für Kupfer führt das Auffüllen der K-Schale mit einem Elektron aus der darüber liegender L-Schale beispielsweise zu einer  $K_{\alpha}$ -Röntgenlinie. Diese spaltet sich aufgrund der Wechselwirkung des Spinnmoments und Bahndrehimpulses unter Berücksichtigung der Auswahlregeln für den Elektronenübergang in ein Dublett auf. Daher erfolgt die Emission von zwei Wellenlängen  $\text{CuK}_{\alpha 1}$  ( $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ ) und  $\text{CuK}_{\alpha 2}$  ( $\lambda = 1.5444 \text{ \AA}$ ).<sup>235</sup> Aufgrund des gleichzeitigen Auftretens aller erlaubten Röntgenlinien und der Bremsstrahlung werden in der Praxis Monochromatoren verwendet. Dies können einfache Filter aus einer dünnen Metallfolie, die die Strahlung absorbieren oder Einkristalle sein, bei denen die Reflexion an einer Kristallfläche zur Monochromatisierung genutzt wird. Die Detektion der Röntgenstrahlen erfolgt mit Zählrohren, Szintillationszählern, Halbleiterdetektoren oder Speicherplatten, wobei zwischen Punkt-, Linien- und Flächendetektoren unterschieden werden kann.<sup>236</sup>

Der erste Nachweis, dass Röntgenstrahlen elektromagnetische Wellen sind, die an Kristallen gebeugt werden können, gelang Max von Laue zusammen mit W. Friedrich und P. Knipping 1912.<sup>237-238</sup> Zeitgleich studierte W. L. Bragg die Anordnung von Atomen im Kristallgitter. Unter Kristallen versteht man im Allgemeinen einen Festkörper, dessen atomare Bausteine in allen drei Raumrichtungen eine Fernordnung aufweisen.<sup>239</sup> Bragg führte die Röntgenbeugung auf die Reflexion von Röntgenstrahlen an Netzebenen im Kristallgitter zurück, wodurch es ihm möglich war die Kristallstruktur von Natriumchlorid zu lösen. Er fand heraus, dass es zu konstruktiver Interferenz kommt, wenn der Einfallswinkel  $\theta$  dem Ausfallswinkel entspricht

und der Gangunterschied  $\delta$  zwischen den Gitterebenen  $d$  ein ganzzahliges Vielfaches  $n$  der eingestreuten Wellenlänge  $\lambda$  ist (Abbildung 19).



**Abbildung 19:** Schematische Darstellung der Reflexion von Röntgenstrahlen am Kristallgitter.

Dieser Zusammenhang wird mit der nach ihm und seinem Vater benannten Bragg-Gleichung beschrieben (6).<sup>240</sup>

$$n\lambda = 2d\sin(\theta) \quad (6)$$

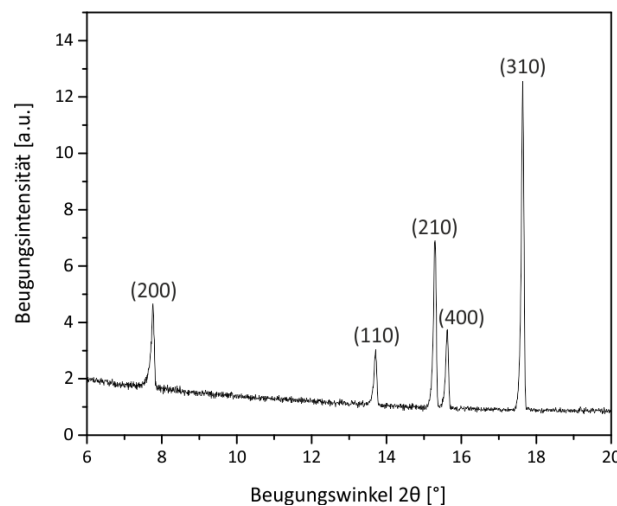
Aus der Bragg-Gleichung folgt, dass Röntgenbeugungsreflexe für den Braggwinkel  $\theta$  nur dann beobachtet werden, wenn der Gangunterschied  $2d\sin(\theta)$  ein ganzzahliges Vielfaches der Wellenlänge beträgt. Die Orientierung der Netzebenen, an denen die Reflexion stattfindet, kann mit Hilfe der Miller-Indices (hkl) beschrieben werden (Abbildung 20). Ihre reziproken Werte werden erhalten durch den Schnittpunkt, der zum Nullpunkt nächst liegenden Ebene mit der a-, b- und c-Achse der Elementarzelle. Die Elementarzelle bezeichnet die kleinste Einheit eines Kristalls. Diese wird durch die Gitterkonstanten a, b und c und die dazugehörigen Winkel  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$  aufgespannt. Dabei können für die Gitterparameter sieben Kristallsysteme unterschieden werden (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Die sieben Kristallsysteme und ihre Einschränkungen in den Gitterkonstanten und Winkeln.<sup>239</sup>

Kristallsystem	Gitterkonstanten	Einschränkungen der
		Winkel
triklin	keine	keine
monoklin	keine	$\alpha = \gamma = 90^\circ$
orthorhombisch	keine	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
tetragonal	$a = b$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
trigonal, hexagonal	$a = b$	$\alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$
kubisch	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$

Diese können wiederum basierend auf ihrer Symmetrie weiter in Kristallklassen (Punktgruppen) und Gittersysteme (Bravais-Gitter) unterteilt werden. Dadurch ergeben sich die kristallographischen Raumgruppen. Ein Motiv aus Atomen, das selbst nicht symmetrisch ist, aus dem aber durch Symmetrieoperationen die Position der Atome in der Elementarzelle beschrieben werden kann, wird asymmetrische Einheit genannt. Zur vollständigen Beschreibung eines Kristalls werden demnach die asymmetrische Einheit, die Gitterparameter der Elementarzelle und die Raumgruppe benötigt.

Im Umkehrschluss kann aus den gemessenen Beugungsmustern die Kristallstruktur bestimmt werden. Dabei wird in Abhängigkeit von dem untersuchten Material zwischen Pulverdiffraktometrie und Einkristalldiffraktometrie differenziert. Bei der Einkristalldiffraktometrie wird ein einzelner Kristall so im Raum zum einfallenden Röntgenstrahl gedreht, dass die Braggsche Gleichung erfüllt ist. Aus den Beugungsintensitäten aller erfassten Netzebenen können anschließend mit Hilfe einer Fouriertransformation die Elektrondichteverteilungen im Kristall berechnet werden.<sup>239</sup> Dadurch können Rückschlüsse auf die Art und Lage der Atome gezogen werden, wodurch sich mehr oder weniger direkt die Kristallstruktur ergibt. Bei der Pulverdiffraktometrie erfolgen die Messungen in Reflexions- (Bragg-Brentano-Geometrie) oder Transmissionsgeometrie (Debye-Scherrer-Geometrie), wobei die Röntgenstrahlen an polykristallinen Pulvern in Form von Diffraktionskegeln mit dem Halbwinkel  $2\theta$  gebeugt werden. Für die Strukturlösung werden üblicherweise eindimensionale Pulverdiffraktogramme verwendet. Beispielhaft ist in Abbildung 20 das Röntgenpulverdiffraktogramm von Pyrazinamid im Bereich von  $2\theta = 6-20^\circ$  gezeigt.



**Abbildung 20:** Gemessenes Röntgenpulverdiffraktogramm von Pyrazinamid und die den beobachteten Reflexen zugeordneten Miller-Indices (hkl).

Der erste Schritt für die Strukturaufklärung aus Pulverdaten ist die Bestimmung der Reflexlagen und die Zuordnung zu den entsprechenden Netzebenen, die mit den Miller-Indices (hkl) bezeichnet werden. Diese Indizierung liefert die Gitterparameter und die Raumgruppe. Aus den Reflexintensitäten ergeben sich die Atompositionen und deren Besetzung, während die Reflexbreite Aussagen zur Kristallitgröße ermöglicht. Aus dem

gemessenen Untergrund lassen sich außerdem Rückschlüsse auf amorphe Anteile ziehen.<sup>241</sup> Aus der Gesamtheit all dieser Informationen kann heutzutage mit Hilfe von Algorithmen die Kristallstruktur näherungsweise ermittelt werden. Eine Optimierung der Kristallstruktur erfolgt durch eine anschließende Rietveld-Verfeinerung.<sup>242</sup> Dabei werden strukturelle und instrumentelle Parameter solange angepasst, bis eine möglichst gute Übereinstimmung zwischen einem theoretisch berechneten und dem gemessenen Pulverdiffraktogramm erhalten wird.

In der Praxis wird die Strukturaufklärung aus Pulverdaten häufig durch geringe Intensitäten und die Überlagerung von Reflexen erheblich erschwert. Eine deutliche Verbesserung stellen in dieser Hinsicht Röntgendiffraktometrie (X-ray diffraction, XRD)-Messungen am Synchrotron dar. Synchrotronstrahlung besitzt eine hohe Intensität und ist präzise parallel ausgerichtet (kollimiert), woraus eine höhere Winkelauflösung im Vergleich zu Laborgeräten resultiert. Sie entsteht bei der Richtungsänderung geladener Teilchen, die sich mit nahezu Lichtgeschwindigkeit bewegen. Dazu werden beispielsweise Elektronen im Hochvakuum durch Magneten in einem Speicherring, aus abwechselnd geraden und gebogenen Abschnitten, abgelenkt. Dabei kommt es zur Emission von Synchrotronstrahlung in den gebogenen Abschnitten. Synchrotronstrahlung findet Anwendung in vielen Bereichen, da je nach Experiment die Strahlungseigenschaften angepasst werden können. Aufgrund der hohen Intensität ist eine kurze Bestrahlungsdauer oft ausreichend, wodurch zeitaufgelöste in situ Untersuchungen erst ermöglicht werden.

### **Röntgenpulverdiffraktometrie-Messungen**

Die mechanochemischen Reaktionsprodukte wurden mittels Röntgenpulverdiffraktometrie an einem Diffraktometer D8 Discover (Bruker AXS, Deutschland) bei Raumtemperatur charakterisiert. Dafür wurden die Pulver in Borosilikatkapillaren mit einem Innendurchmesser von 0.5 mm gepackt und in Transmission mittels  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ -Strahlung ( $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$ ) gemessen. Zur Reaktionskontrolle wurden typischerweise Diffraktogramme in einem Bereich von  $2\theta = 5 - 60^\circ$  mit einer Schrittweite von  $0.009^\circ$  und einer Bestrahlungsdauer von 0.3 s pro Schritt aufgenommen. Für die Strukturlösung aus Pulverdaten betrug die Messzeit 9 bzw. 30 s pro Schritt, woraus sich eine Gesamtmesszeit von 16 h bzw. 52 h ergibt. Für die Langzeitstabilitätsuntersuchungen des PZA:PM Form II Cokristalls wurden Pulverdiffraktogramme bei Raumtemperatur an einem D8 Advance (Bruker AXS, Deutschland) in Reflexionsgeometrie gemessen. Dafür wurde  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ - und  $\text{CuK}_{\alpha 2}$ -Strahlung ( $\lambda = 1.5444 \text{ \AA}$ ) verwendet. Die Diffraktogramme wurden in einem Bereich von  $2\theta = 5 - 60^\circ$  mit einer Schrittweite von  $0.02^\circ$  und einer Bestrahlungsdauer von 0.6 s pro Schritt aufgenommen. Im Falle des PZA:OA Cokristalls wurden XRD-Messungen auch an einem StadiMP Diffraktometer (STOE, Darmstadt, Deutschland), das mit einem  $\text{Ge}(111)$ -Kristallmonochromator und einem Mythen 1K Detektor (Dectris) ausgestattet ist, in Transmissionsgeometrie mit  $\text{CuK}_{\alpha 1}$ -Strahlung durchgeführt. Dadurch konnten bessere Gütefaktoren für die Rietveld-Verfeinerung des Cokristalls erhalten werden. Insofern die Qualität der Labordaten für eine Strukturlösung nicht

ausreichend war, wurden hochaufgelöste XRD-Messungen am Synchrotron durchgeführt. Diese erfolgten an der Materials Science beamline X04SA (Swiss Light Source, Paul-Scherrer-Institut, Schweiz).<sup>243</sup> Die in Kapillaren gepackten Pulver wurden für 30 s in Transmission bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 0.7058 \text{ \AA}$  bzw.  $\lambda = 0.7766 \text{ \AA}$  für den Cokristall PZA:PM Form I gemessen. Zur Auswertung der Diffraktogramme wurde das Programm DIFFRAC.EVA (Version 4.2, Bruker AXS, Deutschland) verwendet. Durch den Vergleich der gemessenen Produktdiffraktogramme mit den gemessenen Edukten oder theoretisch berechneten Pulverdiffraktogrammen aus der Kristalldatenbank CSD (Cambridge Structural Database)<sup>244</sup> wurde auf die Reinheit und das Vorliegen einer neuen Phase geschlossen.

#### **Aufklärung der Kristallstruktur aus Röntgenpulverdaten**

Sobald eine neue Phase rein isoliert werden konnte, wurde versucht eine passende Einheitszelle zu dem gemessenen Diffraktogramm zu finden. Für diese Indizierung wurden die Programme TOPAS Version 5<sup>245-246</sup> und der in DASH 3.3.5<sup>247</sup> implementierte DICVOL-Algorithmus<sup>248</sup> verwendet. Für die Strukturlösung wurden geeignete Startkonformationen der Reaktanden aus der CSD entnommen und in DASH 3.3.5 einem simulated annealing Prozess unterworfen.<sup>249</sup> Die finale Rietveld-Verfeinerung wurde ebenfalls mit TOPAS Version 5 durchgeführt.<sup>242, 245</sup> Dabei werden sowohl strukturelle als auch instrumentelle Parameter mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate verfeinert.

#### **In situ XRD-Messungen am Synchrotron**

Die mechanochemischen Reaktionen wurden zeitaufgelöst mit Hilfe von in situ XRD-Messungen am Synchrotron verfolgt. Dafür wurde anstelle des Stahlbechers ein Becher aus PMMA verwendet. Dieses besitzt eine ausreichende mechanische und chemische Stabilität und ist gleichzeitig transparent für ein breites Spektrum elektromagnetischer Strahlung. Dadurch können neben Röntgenpulverdiffraktogrammen auch Ramanspektren und Thermogramme simultan gemessen werden. Die Synthesen wurden wie in Kapitel 3.2 beschrieben durchgeführt. Für eine bessere Intensität wurden jedoch in der Regel eine Gesamtmasse von 1 g eingesetzt. Zur Vergleichbarkeit mit den Laborsynthesen wurde außerdem für das lösungsvermittelte Vermahlen die zugegebene Lösungsmittelmenge auf 0.2 ml verdoppelt.

Die in situ XRD-Messungen wurden an der  $\mu$ Spot-Beamline des BESYY II (Helmholtz-Zentrum Berlin für Material und Energie) durchgeführt.<sup>250</sup> Die monochromatische Synchrotronstrahlung besaß einen Durchmesser von 100  $\mu\text{m}$  und eine Wellenlänge von  $\lambda = 1.000 \text{ \AA}$ , welche mit einem Doppelkristallmonochromator Si (111) eingestellt wurde. Die Diffraktogramme wurden mit einem zweidimensionalen MarMosaic-CCD-Detektor (3072 x 3072 Pixel, Pixelgröße 73  $\mu\text{m}$ ) aufgenommen. Für die XRD-Messungen der in situ Dreifachkopplung wurde stattdessen ein Silicium-Halbleiterdetektor Eiger 9 M (3110 x 3269 Pixel, Pixelgröße 75  $\mu\text{m}$ ) der Firma Dectris verwendet. Die Belichtungszeit betrug generell 30 s, wobei für den CCD-Detektor eine Verzögerung von 3-4 s zwischen zwei



Diffraktogrammen lag. Zur besseren Darstellung der in situ Verläufe werden die Reaktionszeiten in ganzen 30 s Schritten angegeben. Die Mühle wurde so positioniert, dass der Röntgenstrahl den PMMA-Becher möglichst tangential trifft, um das Auftreten von Doppelreflexen zu vermeiden. Die resultierenden zweidimensionalen Röntgenbeugungsmuster wurden mit Hilfe des Programms FIT 2D verarbeitet, um ein eindimensionales Pulverdiffraktogramm der Streuintensität in Abhängigkeit von dem Streuvektor  $q$  zu erhalten.<sup>251</sup> Für die Darstellung und den Vergleich mit Labordaten wurde der Streuvektor in den Beugungswinkel  $2\theta$  für  $\text{CuK}\alpha_1$ -Strahlung umgewandelt. Die erhaltenen Diffraktogramme wurden anschließend mit dem Programm DIFFRAC.EVA (Version 4.2, Bruker AXS, Deutschland) untergrundkorrigiert und ausgewertet. Für den zeitlichen in situ Verlauf der mechanochemischen Reaktion wurden die einzelnen Pulverdiffraktogramme chronologisch geordnet und übereinandergestapelt. Dadurch ergibt sich eine zweidimensionale Darstellung, in der die Intensität der Röntgenbeugungsreflexe durch einen schwarz-weiß-Kontrast wiedergegeben wird.

### Kristallisationsexperimente und Einkristalldiffraktometrie

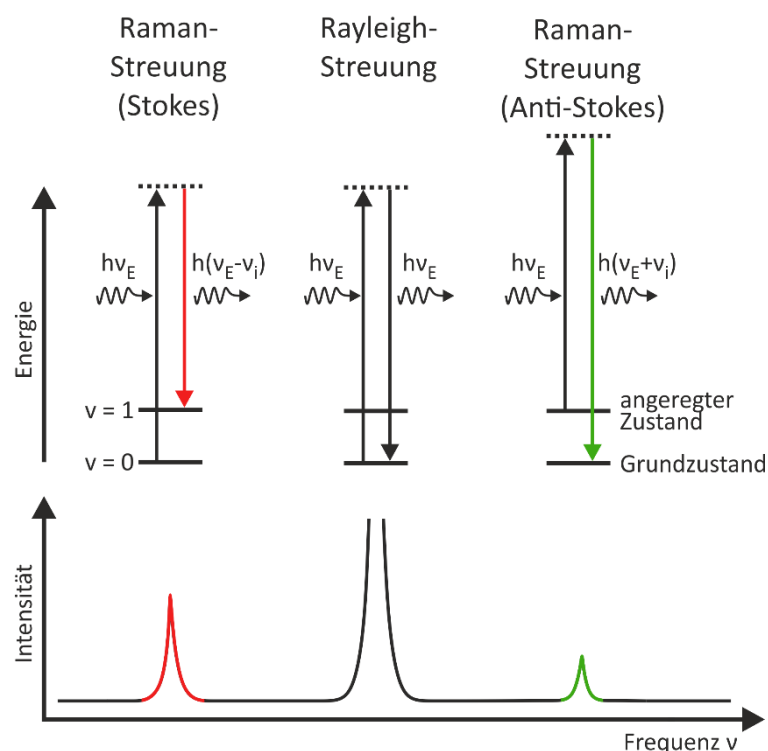
Ausgehend von den mechanochemischen Produkten wurden Einkristalle in einem 5 ml Probenglas gezüchtet, indem 25-50 mg des Cokristalls in 2-3 ml verschiedener Lösungsmittel wie Acetonitril, Dimethylformamid, Ethanol, Toluol oder Wasser unter Rühren vollständig gelöst wurden. Wenn bei Raumtemperatur keine klare Lösung vorlag, wurde diese auf einer Heizplatte erhitzt. Anschließend wurde das offene Gefäß bei Raumtemperatur unter den Abzug gestellt bis das gesamte Lösungsmittel vollständig verdampft war. Wenn Einkristalle erhalten werden konnten, wurden diese am Einkristalldiffraktometer Bruker D8 Venture (Bruker AXS, Deutschland) mit  $\text{Mo-K}\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) bei  $-123 \text{ }^\circ\text{C}$  (150 K) gemessen. Es wurden ein Graphitmonochromator und ein Photon 100 Flächendetektor verwendet. Die Datenreduktion und Absorptionskorrektur wurde mit den Paketen Bruker AXS SAINT und SADABS durchgeführt.<sup>252</sup> Die Kristallstrukturen wurden über direkte Methoden gelöst und anschließend mit der Methode der kleinsten Quadrate in SHELX97 verfeinert.<sup>253-254</sup> Für Nicht-Wasserstoffatome wurden anisotrope, thermische Parameter verwendet. Wasserstoffatome hingegen wurden isotrop mit  $U_{\text{iso}} = 1.2 \cdot U_{\text{eq}}$  des Elteratomwertes behandelt.

### 3.4.2 Raman-Spektroskopie

Bei der Wechselwirkung von sichtbarem Licht mit Materie kann es zur Reflexion, Absorption, Brechung und Streuung kommen. Die Raman-Spektroskopie betrachtet den speziellen Fall der inelastischen Streuung elektromagnetischer Strahlung an Molekülen, wodurch Informationen über die Schwingungs- und Rotationszustände dieser erhalten werden können. Dieser Raman-Effekt wurde 1923 von Smekal vorhergesagt und kurze Zeit später von Raman das erste Mal experimentell beobachtet.<sup>255-256</sup> Aufgrund des geringen Anteils des inelastisch gestreuten Lichts und des Auftretens von Fluoreszenz war die praktische Nutzbarkeit der

Raman-Spektroskopie zunächst gering. Mit der Entwicklung des Lasers verbesserten sich diese Nachteile drastisch, da dieser monochromatisches Licht mit einer hohen Intensität und einer einstellbaren Wellenlänge ermöglicht.

Trifft ein Laser mit einer geeigneten Wellenlänge auf eine Probe durchdringt dieser sie größtenteils. Ein geringer Anteil führt jedoch zur Anregung der Moleküle in ein höheres Energieniveau durch die Absorption von Photonen und wird anschließend gestreut. Dabei können drei Fälle unterschieden werden: 1. das Molekül kehrt in den Ausgangszustand zurück und emittiert dabei Licht mit derselben Wellenlänge. Dieser elastische Streuprozess wird auch als Rayleigh-Streuung bezeichnet. 2. das Molekül fällt nach der Anregung aus dem Grundzustand auf ein höheres Energieniveau zurück und emittiert dabei längerwelligeres Licht. Die vom Molekül aufgenommene Energie des ursprünglichen Photons führt zur Anregung von Schwingungen. Dieser inelastische Streuprozess wird als Stokes-Streuung bezeichnet. Die entsprechenden Stokes-Linien erscheinen im Ramanspektrum bei kleineren Wellenzahlen im Vergleich zur Anregungsfrequenz. 3. das Molekül befindet sich vor der Wechselwirkung mit dem Photon bereits in einem angeregten Zustand und relaxiert in den Grundzustand. Dabei nimmt es Energie von dem Photon auf, wodurch diese Anti-Stokes-Linien bei einer höheren Frequenz im Ramanspektrum auftreten. Da gemäß der Boltzmann-Verteilung der Schwingungsgrundzustand bei Raumtemperatur stärker besetzt ist, ist die Intensität der Stokes-Streuung höher als die der Anti-Stokes-Streuung (Abbildung 21).



**Abbildung 21:** Schematische Darstellung der Energiezustände bei der Rayleigh- und der Ramanstreuung. Die Energie nach der Anregung ergibt sich aus dem Produkt des Planckschen Wirkungsquantum  $h$  mit der Frequenz des Anregungslasers  $\nu_E$  und der Schwingungsfrequenz des Moleküls  $\nu_i$ .

In der Praxis werden zur besseren Vergleichbarkeit die Ramanverschiebungen immer in Relation zur verwendeten Anregungswellenlänge in Wellenzahlen  $\tilde{\nu}$  mit der Einheit  $\text{cm}^{-1}$  angegeben. Die so gebildeten Differenzen entsprechen den Schwingungsfrequenzen des Moleküls. Dabei ist die Lage, Anzahl und Intensität der Ramansignale charakteristisch für das streuende Molekül.<sup>256</sup> Die Ramanstreuung tritt jedoch nur auf, wenn sich die Polarisierbarkeit im Laufe der Molekülschwingung ändert.<sup>257</sup> Die Intensität der Ramanbanden ist abhängig von der Änderung der Polarisierbarkeit, der Anregungswellenlänge und der Intensität des Lasers, aber auch von der Anzahl der streuenden Moleküle.<sup>258</sup> Dadurch können über die untersuchte Substanz neben qualitativen auch quantitative Aussagen getroffen werden.

### Raman-Spektroskopie-Messungen

Ramanmessungen wurden mit einem Raman RXN1™ Analyzer (Kaiser Optical Systems, Frankreich) durchgeführt. Für die Aufnahme der Ramanspektren wurde eine kontaktlose Ramansonde mit einer Laserwellenlänge von  $\lambda = 785 \text{ nm}$  und einer Spotgröße von  $1.0 \text{ mm}$  verwendet. Die Edukte und reinen Reaktionsprodukte wurden mit einer Laserleistung von  $50 \text{ mW}$  in einem Probenabstand zur Sonde von  $1.5 \text{ cm}$  analysiert. Für die in situ Ramanmessungen der mechanochemischen Reaktionen wurde ein Probenabstand von  $6.0 \text{ cm}$  und die maximale Laserleistung von  $400 \text{ mW}$  gewählt. Die Ramanspektren wurden über eine Zeit von  $5 \text{ s}$  bei 5 Akkumulationen aufgenommen. Die mittlere spektrale Auflösung betrug  $4 \text{ cm}^{-1}$ .

### 3.4.3 Thermographie

Die Thermographie ist eine kontaktlose Methode zur bildlichen Darstellung und Messung der räumlichen Temperaturverteilung (Thermogramm) von Oberflächen. In der Praxis wird zwischen aktiver und passiver Thermographie unterschieden. Bei letzterer erfolgt die Temperaturmessung einmalig, wie zum Beispiel bei der Überprüfung der Wärmeisolation von Gebäuden. Im Gegensatz dazu wird bei der aktiven Thermographie die Wärmeverteilung, nach der Anregung eines Materials ausgehend von dem thermischen Gleichgewichtszustand, zeitlich verfolgt. Dazu wird die Oberfläche der Probe erwärmt und Veränderungen des Wärmeflusses mit Hilfe einer Infrarotkamera detektiert. Dieses Messprinzip findet Anwendung bei der Überprüfung von Bauteilen auf Materialfehler zum Beispiel für die Autoindustrie oder in Windkraftanlagen. Als Wärmequellen werden häufig Halogenlampen, Laser oder Blitzlampen eingesetzt.

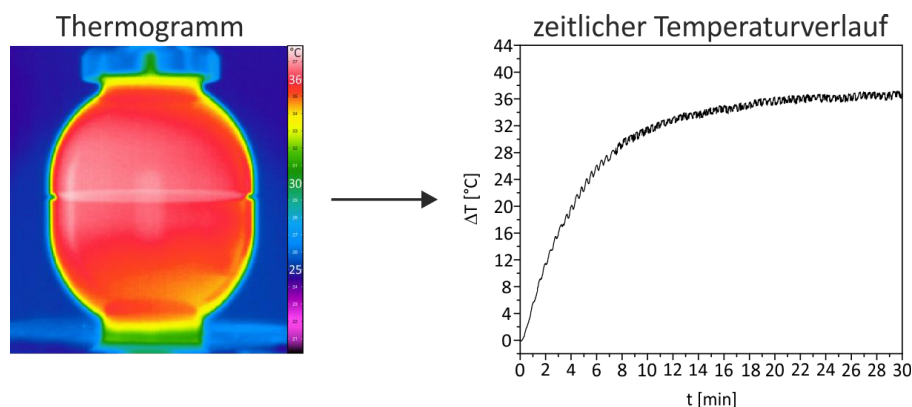
Thermographische Messungen basieren auf dem physikalischen Phänomen, dass jeder Körper mit einer Temperatur oberhalb des absoluten Nullpunktes elektromagnetische Strahlung aussendet. Aus Gründen der Energieerhaltung entspricht im thermischen Gleichgewicht die emittierte Strahlungsenergie der absorbierten, da andernfalls eine Temperaturänderung stattfinden würde. (Kirchhoffsches Strahlungsgesetz).<sup>259</sup> Der Zusammenhang zwischen der Oberflächentemperatur eines Körpers und der Intensität und spektralen Zusammensetzung der von ihm ausgesandten Strahlung lässt sich mit Hilfe des planckschen Strahlungsgesetzes

beschreiben.<sup>260</sup> Formal ist dieses nur für den idealen Schwarzen Strahler gültig. Dieser zeichnet sich dadurch aus, dass er die gesamte elektromagnetische Strahlung absorbiert und unabhängig von der Beschaffenheit des Körpers wieder vollständig als Wärmestrahlung emittiert. Die Wärmestrahlung eines Schwarzen Strahlers setzt sich aus einem breiten Wellenlängenspektrum zusammen, welches sich mit steigender Temperatur zu kürzeren Wellenlängen verschiebt. Dabei kann das Maximum der Strahlungsintensität mit Hilfe des Wienschen Verschiebungsgesetzes berechnet werden.<sup>261</sup> Für einen Körper nahe Raumtemperatur ergibt sich beispielsweise ein Wellenlängenmaximum von circa 10  $\mu\text{m}$ . Durch die Messung der Strahlungsintensität kann die Temperatur eines Körpers kontaktlos bestimmt werden. Für reale Objekte findet neben der Emission auch Reflexion statt. Daher müssen für exakte Temperaturmessungen die ermittelten Werte unter Berücksichtigung der Emissivität der Probe korrigiert werden. Die Emissivität  $\varepsilon$  eines Körpers ist definiert als das Verhältnis der Emission der Probe im Vergleich zum Schwarzen Strahler, welcher einen Wert von  $\varepsilon = 1$  besitzt.

Für Thermographie-Messungen werden Infrarotkameras verwendet, die die abgegebene Wärmestrahlung über Halbleiter oder Bolometer-Arrays detektieren. Halbleiterdetektoren erlauben eine sehr schnelle und direkte Bestimmung der Temperatur basierend auf dem photoelektrischen Effekt. Bolometer-Arrays hingegen sind im Vergleich deutlich langsamer, da zunächst die Wärme absorbiert und abgeführt werden muss, bevor die Temperatur über einen elektrischen Widerstand ermittelt werden kann.

#### Thermographie-Messungen am PMMA-Becher

In dieser Arbeit wurde zum ersten Mal Thermographie-Messungen an einem Becher aus PMMA während mechanochemischer Reaktionen durchgeführt. Die von den Mahlkugeln erzeugte Reibung aufgrund der Kollisionen mit einander, der Becherwand und des Mahlguts diente dabei als interne Wärmequelle. Die an den Becher abgegebene Wärme wurde dann mit einer Infrarotkamera detektiert. Die Thermographie-Messungen wurden mit einer Bildrate von 10 Hz durchgeführt. Aus den erhaltenen Wärmebildern (Thermogrammen) wurde anschließend der zeitliche Temperaturverlauf der Reaktion ermittelt (Abbildung 22).



**Abbildung 22:** Exemplarisches Wärmebild (Thermogramm) des PMMA-Bechers nach dem Mahlen (links) und der resultierende zeitliche Temperaturverlauf einer mechanochemischen Reaktion (rechts).

Neben der möglichen Reaktionswärme findet auch eine rein mechanisch bedingte Erwärmung statt. Diese entsteht durch die von den Kugel-Kollisionen erzeugte Reibung. Zur Abschätzung dieses Beitrags wurde das Reaktionsprodukt ein zweites Mal vermahlen und der Temperaturverlauf mit dem der Reaktion verglichen. Für die Auswertung der Thermogramme wurde ein Messpunkt knapp oberhalb der Bechermitte gewählt, da hier überwiegend die Kollisionen mit den Kugeln stattfanden. Außerdem konnten so Temperaturschwankungen, die durch die Becherbewegung entstehen, minimiert werden. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die gemessenen Temperaturen als Differenzen zur Raumtemperatur in  $\Delta T$  [°C] angegeben. Die Oberflächentemperatur des PMMA-Bechers konnte in einem Temperaturintervall von 10-100 °C mit einem absoluten Fehler von  $\pm 1$  °C bestimmt werden. Dies ist möglich, da der PMMA-Becher opak, das heißt lichtundurchlässig ist, wobei die Emissivität des Bechers mit einem kalibrierten Kontakttemperatursensor zu  $\varepsilon = 0.96$  bestimmt wurde.<sup>262</sup> Für die angegebenen Temperaturen wurde näherungsweise ein Wert von  $\varepsilon = 1$  verwendet. Die Korrektur des Emissivität würde im Durchschnitt zu einer um circa 0.5 °C höheren Endtemperatur führen. Dieser Wert liegt innerhalb der Messungenauigkeit von 1 °C, sodass der Fehler ohne Korrektur gering ist.

Die Thermographie-Messungen wurden mit zwei Kameras unterschiedlicher Bauart durchgeführt. Für die in situ Messungen am Synchrotron wurde eine Infrarotkamera mit einem Quecksilber-Cadmium-Tellurid Focal Plane Array (FPA)- Detektor verwendet, der in einem Spektralbereich von 8-9  $\mu\text{m}$  arbeitet. Der FPA Detektor besteht aus 640 x 512 Pixeln, wobei aufgrund der Datenmenge nur ein Viertel (160 x 128 Pixel) für längere Messungen (20 min) genutzt wurden. Die Kamera wurde in einem Abstand von 56 cm zum Becher aufgebaut, wodurch sich eine Auflösung von circa 0.375 mm pro Pixel ergab.

Für die in situ Raman-Thermographie-Messungen und Vergleichsmessungen des fertigen Cokristall im Labor wurde eine Infrarotkamera mit einem ungekühlten Mikrobolometer FPA-Detektor verwendet, der in einem Spektralbereich von 7.5-14  $\mu\text{m}$  empfindlich ist. Der Detektor verfügt über 640 x 480 Pixel, wobei nur ein Viertel (160 x 120 Pixel) genutzt wurde, wodurch bei einem Messabstand von 25 cm eine räumliche Auflösung von circa 0.16 mm pro Pixel resultierte. Diese Kamera besitzt den Vorteil, dass das Signal- zu Rauschverhältnis durch interne Mittelung der Thermogramme verbessert werden kann. Dabei wurden jeweils 10 Einzelmessungen zu einem Thermogramm gemittelt.

#### 3.4.4 Weitere Methoden

##### **Festkörper-NMR-Spektroskopie (ssNMR)**

$^1\text{H}$  NMR Messungen wurden an einem 600 MHz Spektrometer Bruker AVANCE 600 (Bruker Corporation, Billerica, MA, USA) mit einem doppelt-gelagerten Magic-Angle-Spinning (MAS) Probenkopf für 2.5 mm große Rotoren (Bruker Biospin, Deutschland) bei einer Rotationsgeschwindigkeit von 25 kHz durchgeführt. Die NMR-Spektren wurden mit einer  $\pi/2$ -Pulslänge von 2.75  $\mu\text{s}$ , einer Wiederholzeit von 300 s und einer Akkumulationszahl von 8 aufgenommen. Zur Untergrundkorrektur wurde ein leerer Rotor gemessen. Als Sekundärfeldstandard wurde Adamantan mit einer chemischen Verschiebung von 1.78 ppm verwendet.

##### **Differenzthermoanalyse (DTA-TG)**

Die Differenzthermoanalyse-Thermogravimetrie (DTA-TG)-Messungen wurden mit einer Thermowaage SETARAM TAG24 (Frankreich) in 1600 °C Ausstattung durchgeführt. Das DTA-Signal der Probe wurde im Vergleich zu einer Referenzsubstanz (Korund) in einem Temperaturbereich von 25 °C bis 300 °C aufgenommen. Als Probenbehälter diente ein offener Platin- oder Korundtiegel, der in einem Strom aus Argon und synthetischer Luft mit einer Heizrate von 10 °C·min<sup>-1</sup> bis zur Maximaltemperatur erhitzt und anschließend mit einer Rate von 30 °C·min<sup>-1</sup> wieder auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Anschließend wurde ein zweiter Heiz-Kühlzyklus unter denselben Bedingungen gemessen und vom ersten subtrahiert, um den Buoyance Effekt zu korrigieren. Die angegebenen Schmelzpunkte entsprechen der Onset-Temperatur (Beginn) des ersten endothermen Signalmaximums in der DTA-Kurve.

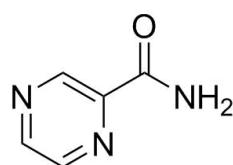
##### **Rasterelektronenmikroskopie (REM)**

REM-Bilder wurde mit Hilfe eines Rasterelektronenmikroskops ZEISS SUPRA 40 (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Deutschland) aufgenommen, welches mit einer thermischen Feldemissionkathode (Schottky-Emitter, ZrO/W-Kathode) ausgestattet ist. Aufgrund der geringen elektrischen Leitfähigkeit der Proben wurden diese mit einer dünnen Kohlenstoffschicht überzogen. Es wurde ein Arbeitsabstand zwischen 6.0 und 6.1 mm bei einer Beschleunigungsspannung von 10 kV gewählt. Für die Anpassung der REM-Aufnahmen wurden ein *In-lens* Sekundärelektronendetektor (SE1), ein Everhart-Thornley Sekundärelektronendetektor (SE2) und einem Rückstreuelektronendetektor verwendet.

## 4. Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Cokristalle von Pyrazinamid mit aliphatischen Dicarbonsäuren - mechanochemische Synthese, Charakterisierung und in situ Untersuchungen

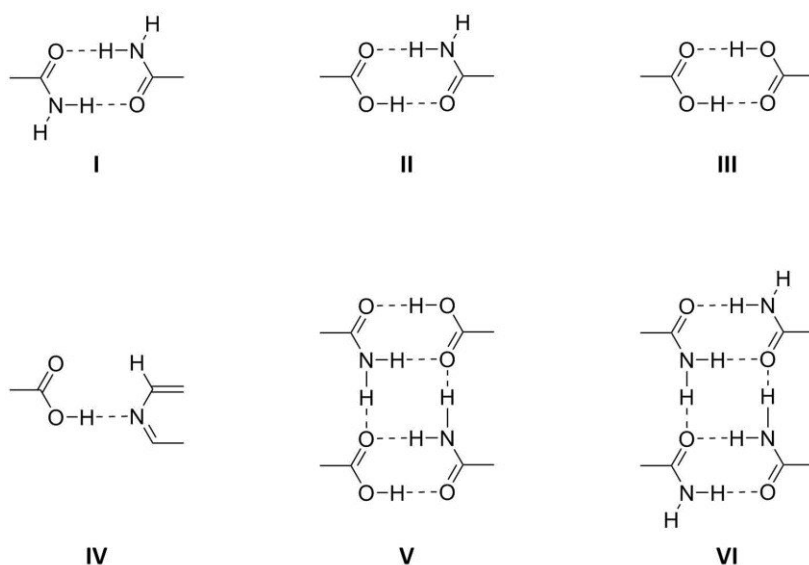
Im Zentrum der Arbeit stand die mechanochemische Synthese von Cokristallen, deren Charakterisierung und die mechanistische Untersuchung des Einflusses wichtiger Reaktionsparameter auf die Reaktionsabläufe beim Mahlen durch geeignete in situ Methoden. Als Modellwirkstoff wurde Pyrazinamid (PZA) ausgewählt, da es zwei der gängigsten funktionellen Gruppen für die Cokristallbildung in einem Molekül vereint (Abbildung 23).



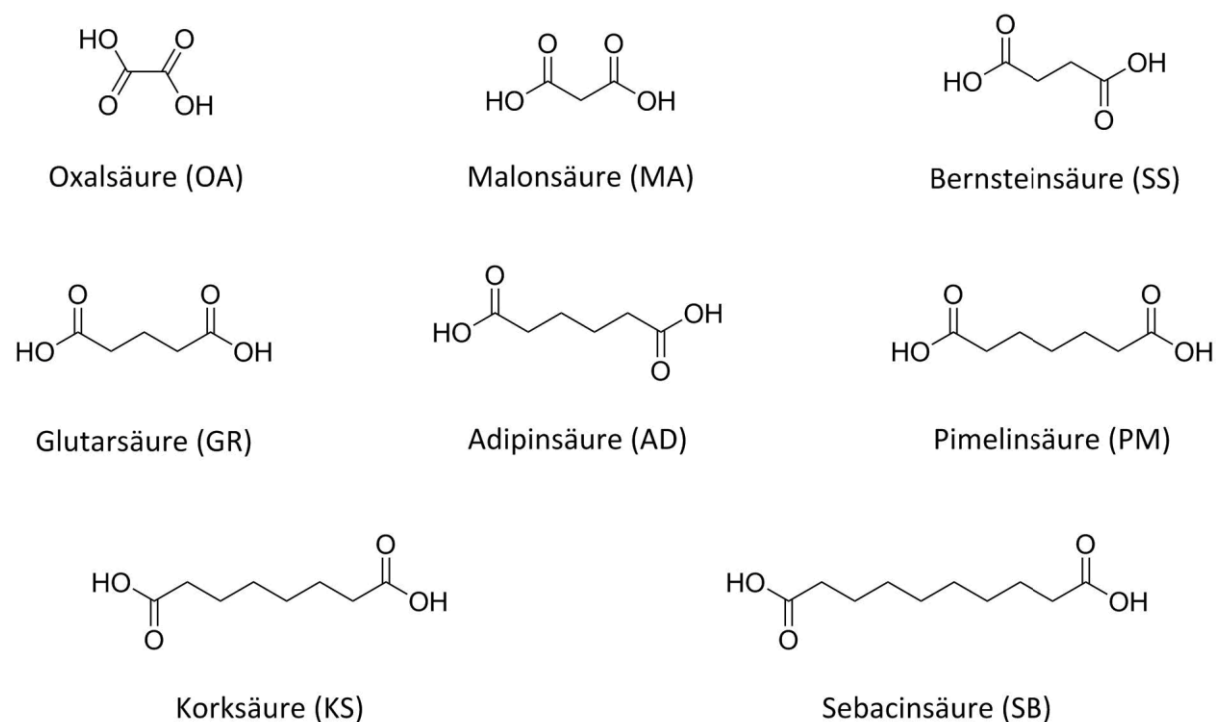
Pyrazinamid (PZA)

**Abbildung 23:** Strukturformel des Modellwirkstoffs Pyrazinamid.

Dies ist zum einen die Amidgruppe, mit der Pyrazinamid Wasserstoffbrückenbindungen über ein  $R_2^2(8)$ -Homo- (Abbildung 24, I) oder -Heterosynthon (II) ausbilden kann und zum anderen besitzt PZA aromatische Stickstoffatome, die als Protonenakzeptoren fungieren können (IV). Als Coformer eignen sich vor allem Carbonsäuren, welche neben den Heterosynthonen II und IV auch stabile Homosynthone (III) bilden können und daher einen vielversprechenden Ausgangspunkt für die Synthese neuer Cokristalle darstellen. Daher wurde zunächst die Cokristallbildung von Pyrazinamid mit der homologen Reihe der aliphatischen Dicarbonsäuren untersucht (Abbildung 25).



**Abbildung 24:** Synthone für Wasserstoffbrückenbindungen in Cokristallen von Pyrazinamid.



**Abbildung 25:** Strukturformeln und Abkürzungen der homologen aliphatischen Dicarbonsäuren, die mit Pyrazinamid einen Cokristall bilden.

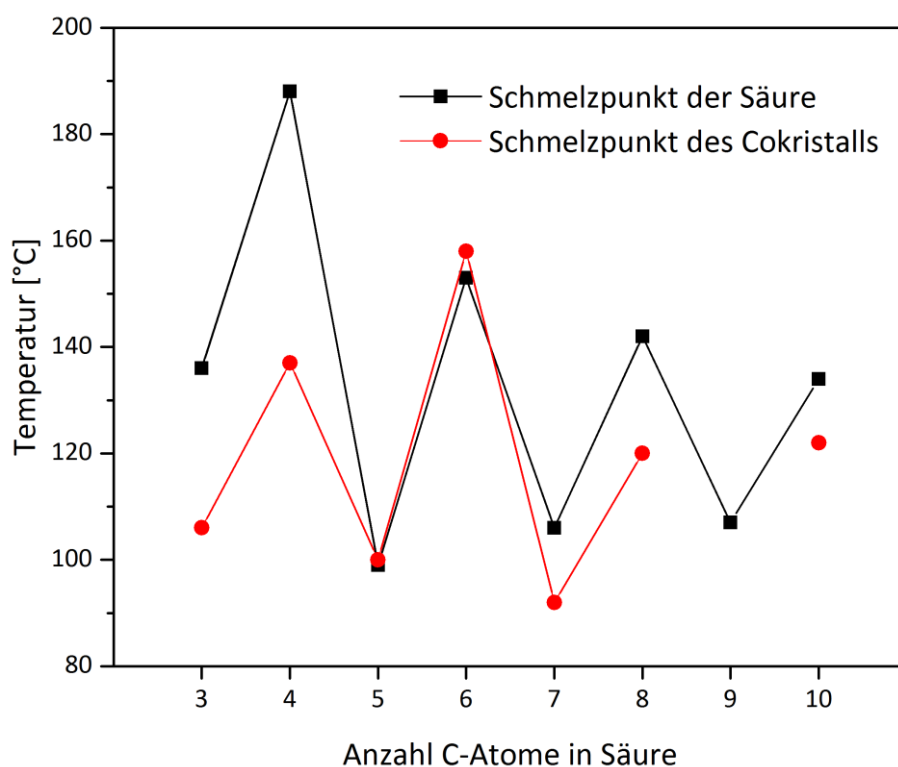
Aus vorherigen Veröffentlichungen waren bereits Cokristalle von PZA mit Malon-, Bernstein- und Glutarsäure<sup>187</sup> sowie Adipin- und Sebacinsäure<sup>188</sup> bekannt, die alle durch Kristallisation aus Lösung gewonnen wurden (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Übersicht Cokristalle von Pyrazinamid mit aliphatischen Dicarbonsäuren (PZA:Coformer).

Coformer	C-Atome	Stöchiometrie	Form	Raumgruppe	Synthon	Literatur
Oxalsäure	2	1:1		$P\bar{1}$	I, III, IV	neu
Malonsäure	3	1:1	I	C2/c	II, IV	<sup>187</sup>
	3	1:1	II	$P\bar{1}$	II, III	neu
Bernsteinsäure	4	2:1	I	P2 <sub>1</sub> /n	I, IV	<sup>181</sup>
	4	2:1	II	P2 <sub>1</sub> /c	I, IV	<sup>187</sup>
Glutarsäure	5	1:1		P2 <sub>1</sub> /n	IV, V	<sup>187</sup>
Adipinsäure	6	4:1		$P\bar{1}$	IV, VI	<sup>188</sup>
Pimelinsäure	7	1:1	I	$P\bar{1}$	II, IV	neu
	7	1:1	II	$P\bar{1}$	IV, V	neu
Korksäure	8	2:1	I	$P\bar{1}$	I, IV	neu
	8	2:1	II			neu
Sebacinsäure	10	2:1		$P\bar{1}$	I, IV	<sup>188</sup>



Die bekannten Cokristalle konnten in dieser Arbeit erstmals auch mechanochemisch rein hergestellt werden, in dem die Reaktanden in der richtigen Stöchiometrie für 20 min bei 50 Hz vermahlen wurden. Darüber hinaus wurden weitere neue Cokristalle mit Oxal-, Malon-, Pimelin- und Korksäure synthetisiert und deren Kristallstruktur aufgeklärt. Mit Azelainsäure (C9) konnte hingegen weder aus Lösung noch mechanochemisch eine Cokristall erhalten werden. Bei der Betrachtung der Reaktandenverhältnisse im Produkt fällt auf, dass die geradkettigen Dicarbonsäuren mit Ausnahme von Oxalsäure und Adipinsäure 2:1 Cokristalle bilden während die ungeraden Dicarbonsäuren bevorzugt 1:1 Cokristalle mit PZA bilden (Tabelle 4). Ähnliche Tendenzen werden auch für andere Cokristalle wie zum Beispiel mit Isonazid<sup>263</sup> beobachtet und können vermutlich darauf zurückgeführt werden, dass ungeradkettige Dicarbonsäuren im Gegensatz zu denen mit einer geraden Anzahl an Kohlenstoffatomen in einer verdrehten Konformation vorliegen.<sup>264</sup> Eine direkte Konsequenz daraus ist die alternierende Abfolge der Schmelzpunkte der Dicarbonsäuren, die sich auch für die Cokristalle mit PZA wiederfindet, wobei gerade Dicarbonsäuren die höheren Schmelzpunkte besitzen und diese mit Ausnahme von Adipinsäure über denen der entsprechenden Cokristalle liegen (Abbildung 26).



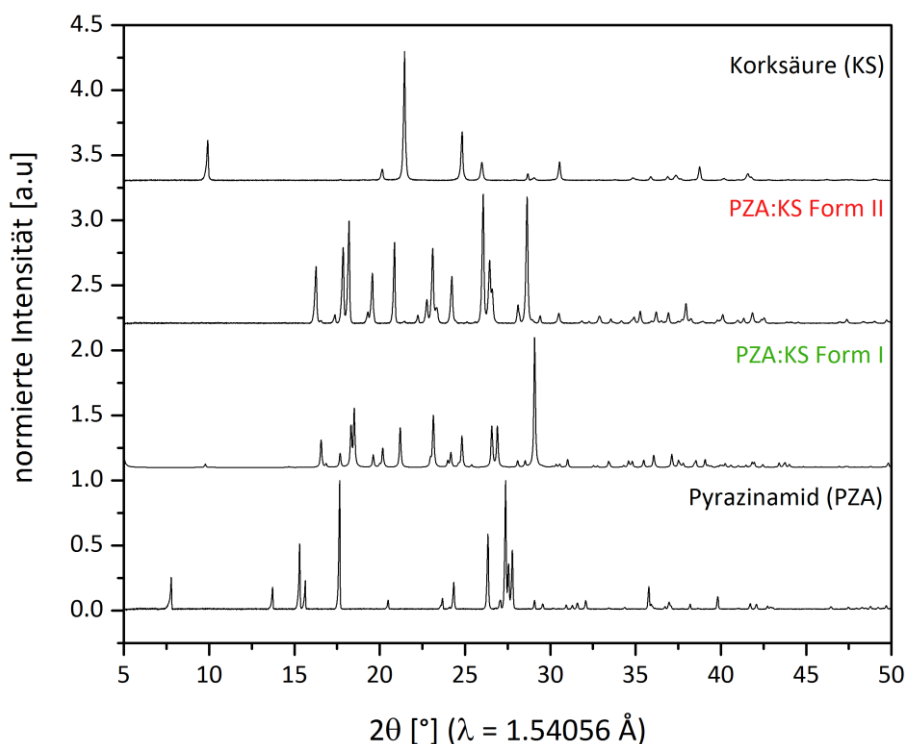
**Abbildung 26:** Schmelzpunkte der aliphatischen Dicarbonsäuren (schwarz) und der entsprechenden PZA-Cokristalle (rot) in Abhängigkeit von der Anzahl der Kohlenstoffatome in der Dicarbonsäure.

Die Schmelzpunkte der Cokristalle wurden mit Hilfe von DTA-TG-Messungen anhand der Onset-Temperatur des ersten endothermen Signalmaximums bestimmt (Abbildung A.1). In den Cokristallen von Pyrazinamid mit den Dicarbonsäuren werden am häufigsten Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem *meta*-ständigen aromatischen Stickstoff von PZA und dem Proton der Carboxylgruppe beobachtet (Tabelle 4, Synthion IV). Dies ist in

Übereinstimmung mit der Regel von Etter, die besagt, dass Wasserstoffbrücken vorrangig zwischen dem stärksten Protonenakzeptor und -donor gebildet werden.<sup>160</sup> In den Cokristallen mit geradkettigen Dicarbonsäuren liegen außerdem Homosynthone von Pyrazinamid (**I** und **VI**) vor, während die Dicarbonsäuren mit einer ungeraden Anzahl an Kohlenstoffatomen ein Heterosynthon zwischen der Amidgruppe von PZA und der Carboxylgruppe der Säuren ausbilden (**II** und **V**). Ein Homosynthon der Säuren (**III**) findet sich nur im PZA-Cokristall mit Oxal- und Malonsäure wieder.

Für die bekannten PZA-Cokristalle mit Bernstein-, Glutar-, Adipin- und Sebacinsäure wurden andere Reaktandenverhältnisse und der Einfluss von Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität beim Mahlen untersucht. Dabei wurden keine neuen Verbindungen, als die in Tabelle 4 aufgeführten, entdeckt. Um einen Einblick in den mechanochemischen Bildungsmechanismus dieser Cokristalle zu erhalten und mögliche reaktive Zwischenstufen zu identifizieren wurden die Synthesen in einem transparenten Mahlbecher aus Polymethylmethacrylat (PMMA) durchgeführt und mittels in situ XRD am Synchrotron verfolgt. Dabei konnten weder für die PZA-Cokristalle mit Bernstein- und Glutarsäure (Abbildung A.2) noch für die mit Adipin- und Sebacinsäure (Abbildung A.3) eine unbekannte kristalline Phase beobachtet werden. Alle vier Reaktionen verlaufen direkt von den Edukten zu den bekannten Cokristallen, wobei unter LAG-Bedingungen mit Ethanol bereits nach 30 s eine Produktbildung anhand charakteristischer Reflexe in den Pulverdiffraktogrammen zu erkennen ist. Beim weiteren Mahlen erfolgt eine kontinuierliche Umsetzung der Reaktanden bis der Cokristall schließlich rein vorliegt. Für diese vier Cokristalle lässt sich somit festhalten, dass mechanochemisch dasselbe Produkt, wie durch Kristallisation aus Lösung erhalten wird und auch die Variation des zugegebenen Lösungsmittels beim Mahlen zu keinen neuen Polymorphen führt. Dies kann bedeuten, dass entweder keine Polymorphe existieren oder, dass diese thermodynamisch zu instabil sind und deswegen unter den getesteten Bedingungen nicht beobachtet wurden. Unter diesen Umständen sind mechanochemische und Lösungsmittelsynthesen durchaus vergleichbar, selbst wenn die zugrundeliegenden Kristallisationsvorgänge sich unterscheiden können. Die Cokristallbildung von Pyrazinamid mit Korksäure (KS) beweist, dass dies nicht immer der Fall ist. So konnte unter mechanochemischen Bedingungen ein neuer PZA:KS (2:1) Cokristall synthetisiert werden. Ein Screening von Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität führte zur ausschließlichen Bildung des Form II Cokristalls. Die zeitlichen in situ XRD-Verläufe für das lösungsvermittelte Mahlen mit Ethanol und trockene Vermahlen von Pyrazinamid und Korksäure (2:1) bei 50 Hz weisen ebenfalls keine andere Phase als Form II auf (Abbildung A.4). In beiden Fällen bildet sich der PZA:KS Form II Cokristall direkt aus den Edukten, wobei unter LAG-Bedingungen die Cokristallbildung bereits nach 1 min, ohne die Zugabe von Lösungsmittel jedoch erst nach 5 min beobachtet werden kann. Die Aufklärung der Kristallstruktur von Form II war selbst aus hochaufgelösten Synchrotron-XRD-Messungen nicht möglich. Daher wurde versucht diesen Cokristall aus Lösung herzustellen. Dabei kristallisierte beim langsamen Verdampfen aus Ethanol allerdings ein neues Polymorph aus. Die Kristallstruktur dieses PZA:KS 2:1 Cokristalls

Form I konnte durch Einkristalldiffraktometrie messungen bestimmt werden. In Abbildung 27 sind die gemessenen Pulverdiffraktogramme des Form II Cokristalls und der Edukte sowie das berechnete XRD des Form I Cokristalls gezeigt. Durch den Vergleich der Reflexlagen in den Diffraktogrammen ist die Reinheit und unterschiedliche Struktur der Kristallformen sofort erkennbar.

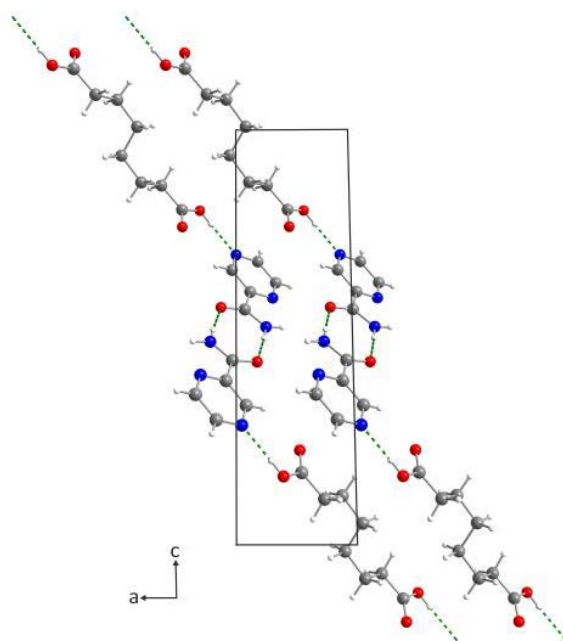


**Abbildung 27:** Röntgenpulverdiffraktogramme des PZA:KS (2:1) Cokristalls Form I und der verwendeten Edukte Pyrazinamid (PZA) und Korksäure (KS) sowie das berechnete XRD des PZA:KS (2:1) Form I Einkristalls.

Der PZA:KS 2:1 Cokristall Form I kristallisiert als farblose Blöcke in der triklinen Raumgruppe  $P\bar{1}$ . Die Kristalldaten und die Werte der Verfeinerung sind in Tabelle 5 dargestellt. Die asymmetrische Einheit besteht aus einem PZA- und einem halben Korksäure-Molekül. Im Cokristall bildet Pyrazinamid Wasserstoffbrückenbindungen über ein  $R_2^2(8)$ -Homosynthon mit der Amidgruppe einer zweiten Pyrazinamideinheit aus ( $N-H\cdots O$ ,  $d_{D\cdots A} = 2.885 \text{ Å}$ ). Die Korksäure verbindet dann jeweils zwei Dimere via  $O-H\cdots N$  Wechselwirkungen ( $d_{D\cdots A} = 2.767 \text{ Å}$ ). Dabei entstehen unendliche 1D-Zickzackketten, die parallel zu einander angeordnet sind (Abbildung 28).

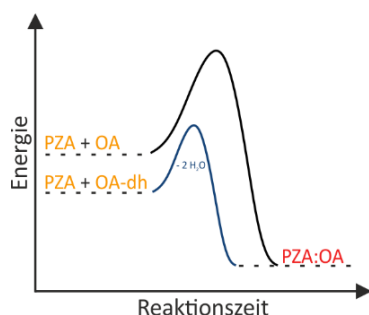
**Tabelle 5:** Kristalldaten für den Pyrazinamid:Korksäure (2:1) Cokristall Form I.

	PZA:KS (2:1) Form I
Summenformel	(C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O) · (C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> )
Molmasse [g · mol <sup>-1</sup> ]	420.43
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	P $\bar{1}$
a [Å]	5.0158(2)
b [Å]	5.3707(2)
c [Å]	18.1580(7)
$\alpha$ [°]	84.9434(17)
$\beta$ [°]	89.4656(16)
$\gamma$ [°]	88.4554(17)
Z	1
V [Å <sup>3</sup> ]	487.05(3)
GOF für F <sup>2</sup>	1.060
R [I > 2 $\sigma$ (I)]	0.1193
wR (alle Daten)	0.1258

**Abbildung 28:** Kristallstruktur des Pyrazinamid:Korksäure (PZA:KS) 2:1 Cokristalls Form I, Sicht entlang der b-Achse. Wasserstoffbrückenbindungen sind durch grüne gestrichelte Linien gekennzeichnet.

In den folgenden Kapiteln werden die mechanochemisch synthetisierten Cokristalle von Pyrazinamid mit Oxal-, Malon-, und Pimelinsäure detailliert charakterisiert, um eine Korrelation zwischen der Struktur und ihren Eigenschaften herzustellen. Des Weiteren sollen die mechanochemischen Bildungswege unter Berücksichtigung zentraler Reaktionsparameter mit Hilfe von in situ Untersuchungen aufgeklärt werden.

### 4.1.1 Pyrazinamid:Oxalsäure Cokristall (1:1)

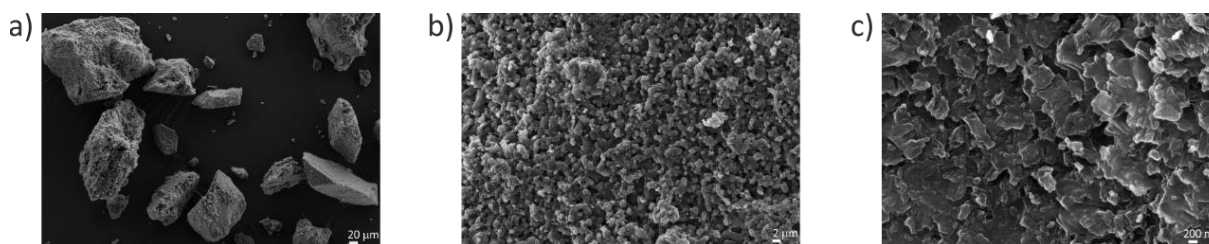


H. Kulla, S. Greiser, S. Benemann, K. Rademann, F. Emmerling,  
 „In Situ Investigation of a Self-Accelerated Cocystal Formation by  
 Grinding Pyrazinamide with Oxalic Acid”  
*Molecules* **2016**, *21*, 917-925.

#### Kurzzusammenfassung

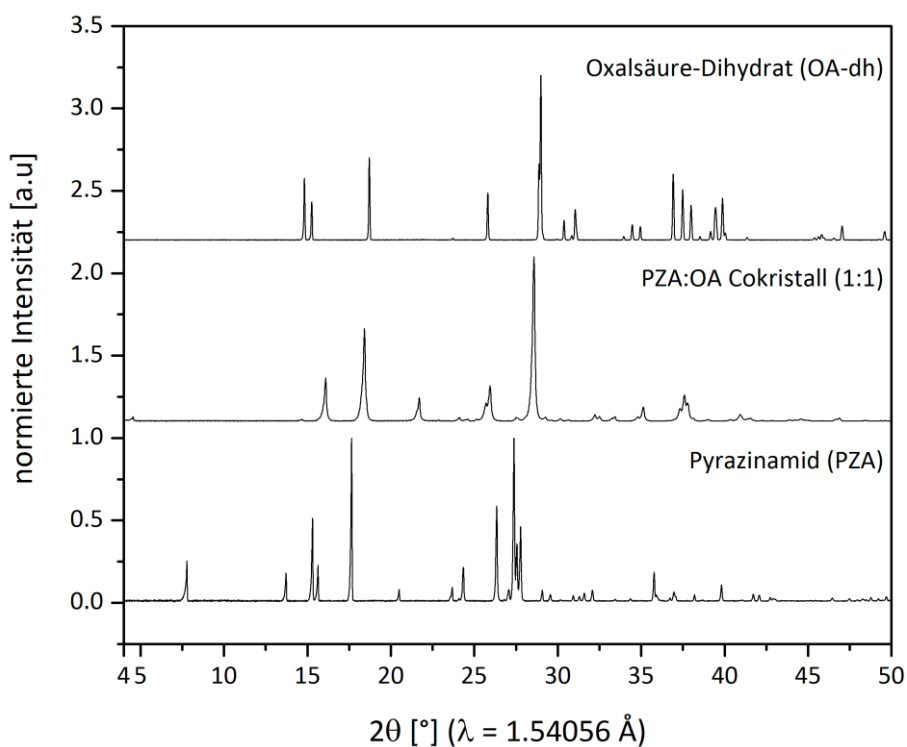
- Es konnte ein Cokristall aus Pyrazinamid und Oxalsäure (1:1) mechanochemisch hergestellt und dessen Kristallstruktur gelöst werden, der zuvor aus Lösung nicht zugänglich war.
- Mit Oxalsäure-Dihydrat (OA-dh) als Coformer verläuft der trockene Mahlprozess innerhalb von 2 min vollständig ab und damit schneller als mit wasserfreier Oxalsäure.
- Eine Mahlfrequenz von 30 Hz verringert die Reaktionsgeschwindigkeit und führt mit wasserfreier Oxalsäure sogar zu keiner Produktbildung.
- Bei dem Vermahlen mit Pyrazinamid erfolgt eine Freisetzung des Kristallwassers aus Oxalsäure-Dihydrat, wodurch sich der eigentlich trockene Mahlvorgang in einen lösungsvermittelten verwandelt.
- Die Verwendung von Hydraten ermöglicht die kontrollierte Freisetzung von Lösungsmittel während des Mahlens und eine Verringerung der Aktivierungsbarriere für die Cokristallbildung.

Die Cokristallbildung von Pyrazinamid mit Oxalsäure (OA) und Oxalsäure Dihydrat (OA-dh) wurde unter trockenem und lösungsvermitteltem Mahlen bei 50 Hz untersucht. Dafür wurden zunächst verschiedene Stöchiometrien (1:1, 2:1, 1:2 und 4:1) von PZA:OA getestet. Es wurde ein neuer Cokristall aus Pyrazinamid:Oxalsäure im Verhältnis von 1:1 entdeckt. Ein Screening auf Polymorphe durch die Zugabe von Lösungsmitteln verschiedener Polarität beim lösungsvermittelten Mahlen ergab, basierend auf den Pulverdiffraktogrammen, in jedem Fall dasselbe Produkt, wie unter trockenen Bedingungen. Elektronenmikroskopieaufnahmen des Cokristalls zeigen unregelmäßig geformte Partikel mit typischen Partikelgrößen im  $\mu\text{m}$ -Bereich (Abbildung 29).



**Abbildung 29:** REM-Aufnahmen des PZA:OA 1:1 Cokristalls für verschiedene Vergrößerungen a) 20 µm, b) 2 µm und c) 200 nm.

Das Röntgenpulverdiffraktogramm des neuen PZA:OA 1:1 Cokristall im Vergleich zu denen der Reaktanden ist in Abbildung 30 gezeigt. Da im Pulverdiffraktogramm des Cokristalls keine Reflexe der Reaktanden beobachtet werden können, scheint eine vollständige Umsetzung vorzuliegen.



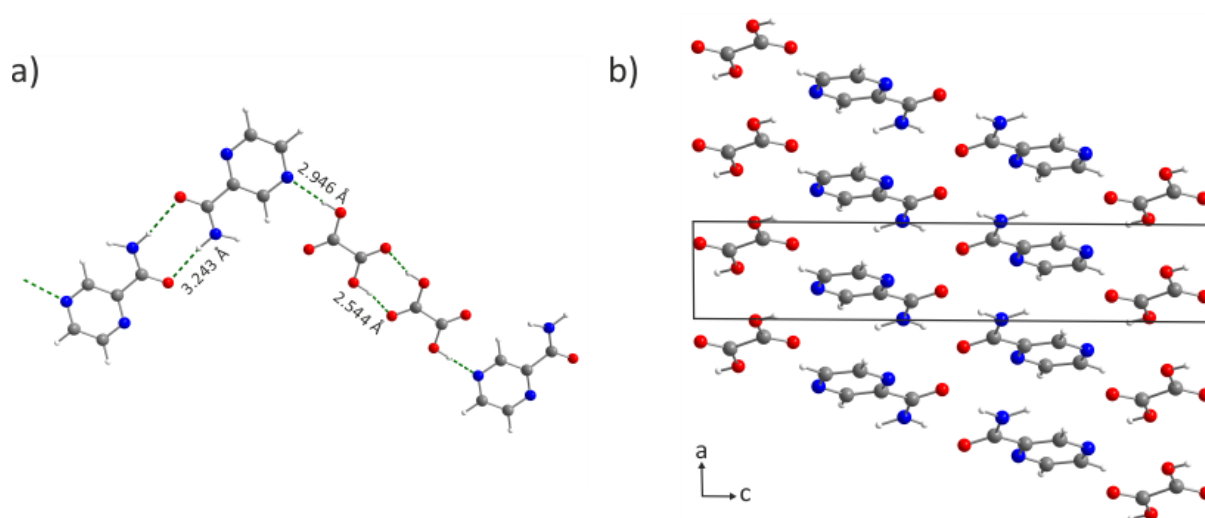
**Abbildung 30:** Röntgenpulverdiffraktogramme des PZA:OA Cokristalls (1:1) und der verwendeten Edukte Pyrazinamid (PZA) und Oxalsäure-Dihydrat (OA-dh).

Die mechanochemische Bildung des PZA:OA Cokristalls verläuft somit quantitativ innerhalb von Minuten. Im Gegensatz dazu scheiterten vorherige Versuche diesen Cokristall durch Kristallisation aus Lösung zu erhalten daran, dass zuerst PZA ausfiel.<sup>187</sup> Diese Überlegenheit der Mechanochemie gegenüber Synthesen aus Lösung gilt insbesondere, wenn die Reaktanden schlecht löslich oder nicht miteinander mischbar sind, so wie in diesem Fall. Die Kristallstruktur des PZA:OA Cokristalls wurde mit Hilfe der simulated annealing Methode in DASH<sup>247</sup> bestimmt und anschließend mit TOPAS<sup>245-246</sup> verfeinert.

Die Rietveld-Verfeinerung zeigt eine gute Übereinstimmung zwischen dem berechneten und den gemessenen Pulverdiffraktogramm (Abbildung A.5). Die Kristalldaten und die Werte der Verfeinerung sind in Tabelle 6 dargestellt. Der PZA:OA 1:1 Cokristall kristallisiert in der triklinen Raumgruppe  $P\bar{1}$ . Die asymmetrische Einheit besteht aus jeweils einem Molekül Pyrazinamid und Oxalsäure, in der Elementarzelle liegen von beiden Molekülen zwei Einheiten vor ( $Z = 2$ ). Im Cokristall bildet Pyrazinamid ein  $R_2^2(8)$ -homosynthon über die Amidgruppe aus ( $N-H\cdots O$ ,  $d_{D\cdots A} = 3.243 \text{ \AA}$ ). Das entstehende Dimer ist dann mit zwei Oxalsäuremolekülen durch  $O-H\cdots N$  ( $d_{D\cdots A} = 2.946 \text{ \AA}$ ) Wasserstoffbrückenbindungen verbunden. Auf Grund der geringen Größe bildet Oxalsäure im Gegensatz zu den längerkettigen Dicarbonsäuren eine Homosynthon mit einem weiteren OA-Molekül via  $OH\cdots O$  ( $d_{D\cdots A} = 2.544 \text{ \AA}$ ) Wechselwirkungen. Diese Dimere sind mit einem weiteren PZA-Molekül über  $O-H\cdots N$  ( $d_{D\cdots A} = 2.946 \text{ \AA}$ ) Wasserstoffbrückenbindungen verknüpft. Die entstehenden, isolierten Einheiten bilden zig-zag-Ketten (Abbildung 31a), die zusätzlich über  $\pi$ - $\pi$ -Stapelwechselwirkungen entlang der  $[101]$ -Ebene stabilisiert sind (Abbildung 31b).

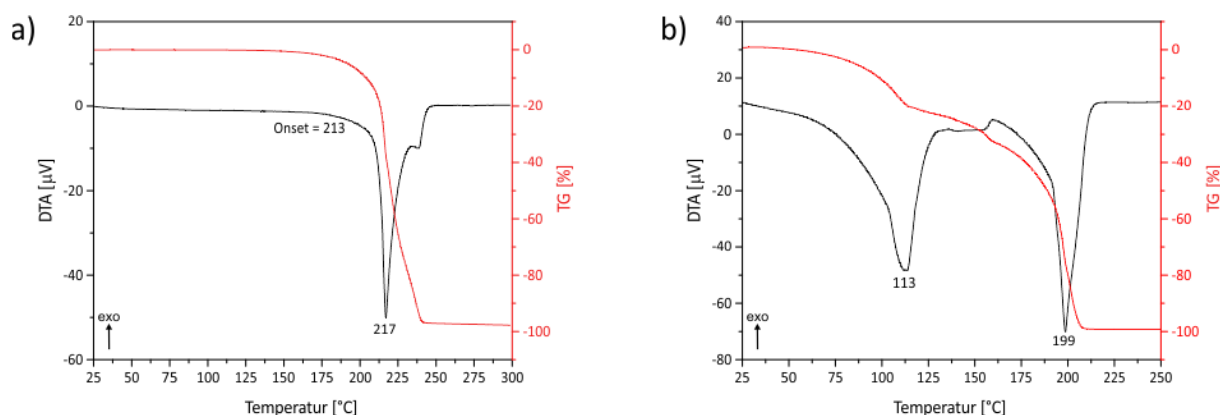
**Tabelle 6:** Kristalldaten für den Pyrazinamid:Oxalsäure (1:1) Cokristall.

	PZA:OA (1:1)
Summenformel	$(C_5H_5N_3O) \cdot (C_2H_2O_4)$
Molmasse $[\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}]$	213.15
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$
$a$ [ $\text{\AA}$ ]	3.6848(3)
$b$ [ $\text{\AA}$ ]	6.08799(9)
$c$ [ $\text{\AA}$ ]	19.646(3)
$\alpha$ [ $^\circ$ ]	80.708(5)
$\beta$ [ $^\circ$ ]	90.652(6)
$\gamma$ [ $^\circ$ ]	88.793(6)
$Z$	2
$V$ [ $\text{\AA}^3$ ]	434.78
$R_{wp}$	5.32
$R_{Bragg}$	3.02
GOF	21.18



**Abbildung 31:** a) Strukturmotiv mit Wasserstoffbrückenbindungsabständen ( $d_{D...A}$ ) und b) Kristallstruktur des Pyrazinamid:Oxalsäure (PZA:OA) 1:1 Cokristalls, Sicht entlang der b-Achse. Wasserstoffbrückenbindungen sind durch grün gestrichelte Linien gekennzeichnet.

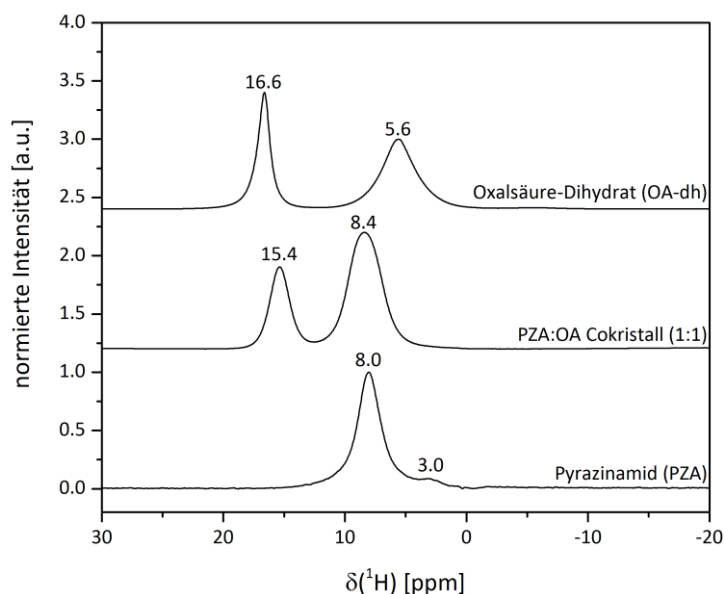
DTA-TG-Messungen wurden durchgeführt, um die Abwesenheit von Wasser in der Kristallstruktur zu beweisen. In der DTA-Kurve des PZA:OA Cokristalls wird nur ein endothermes Signal bei 217 °C beobachtet, welches mit dem kompletten Verlust der Masse einhergeht und somit der Zersetzung des Cokristalls entspricht (Abbildung 32a). Im Vergleich dazu zeigt die DTA-Kurve von Oxalsäure-Dihydrat zwei endotherme Ereignisse (Abbildung 32b). Bei einer Temperatur von 113 °C schmilzt die Verbindung unter Abgabe des Kristallwassers und bei 199 °C erfolgt die Zersetzung der Oxalsäure. Die DTA-TG Kurven belegen somit zum einen, dass kein Wasser im Cokristall vorhanden ist und zum zweiten, dass die Oxalsäure-Moleküle im Cokristall stabilisiert sind, da die Zersetzungstemperatur 18 °C über der von OA-dh liegt. Dies ist vermutlich auf die zusätzlichen Wasserstoffbrückenbindungen im Cokristall zurückzuführen, welche ebenfalls anhand der Linienverbreiterung im  $^1\text{H}$ -Festkörper-NMR-Spektrum des Cokristalls erkennbar sind (Abbildung 33).



**Abbildung 32:** DTA (schwarz)-TG (rot)-Messungen des a) PZA:OA Cokristalls (1:1) und b) von Oxalsäure-Dihydrat. Die Einwaagen betrugen für a) 9.96 mg und b) 16.06 mg.

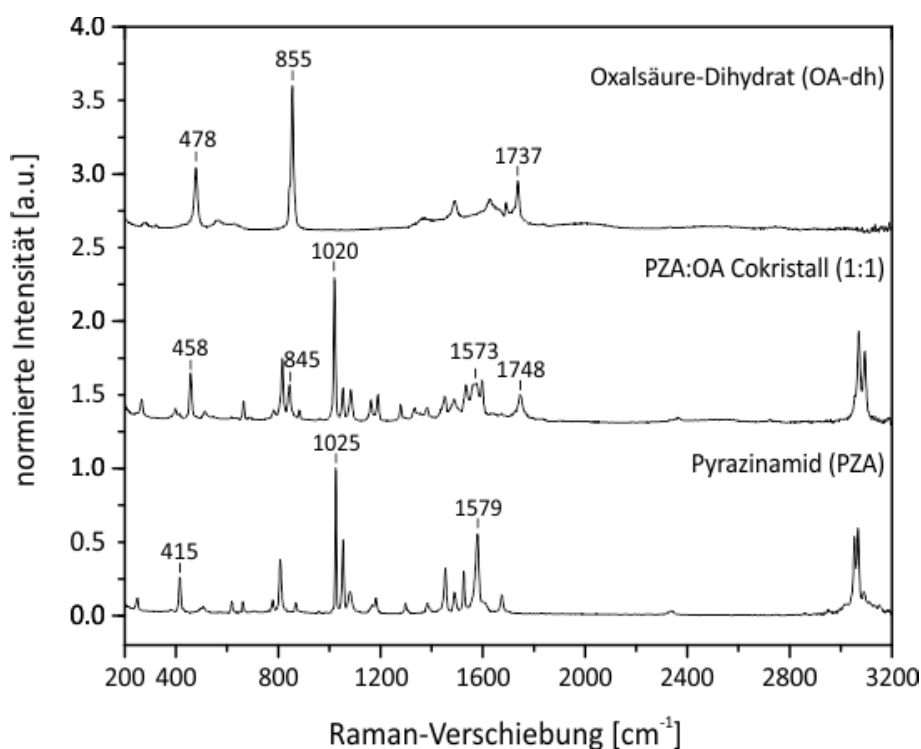


Die Festkörper-NMR-Messungen bestätigen auch die Abwesenheit von Wasser im Cokristall, da das breite Signal des Kristallwassers im Oxalsäure-Dihydrat-Spektrum bei 5.6 ppm im  $^1\text{H}$ -ssNMR-Spektrum des Cokristalls fehlt. Das Protonensignal der Carbonsäure erfährt eine Hochfeld-Verschiebung von 16.6 ppm in OA-dh zu 15.4 ppm im Cokristall. Gleichzeitig werden die Wasserstoffatome in Pyrazinamid entschirmt. Dies führt zu einer Verschiebung Richtung Tieffeld von 8.0 ppm in PZA zu 8.4 ppm im Cokristall. Diese geringe Verschiebung ist ein Indiz dafür, dass sich bei der Reaktion von PZA mit Oxalsäure in der Tat ein Cokristall und kein Salz bildet.



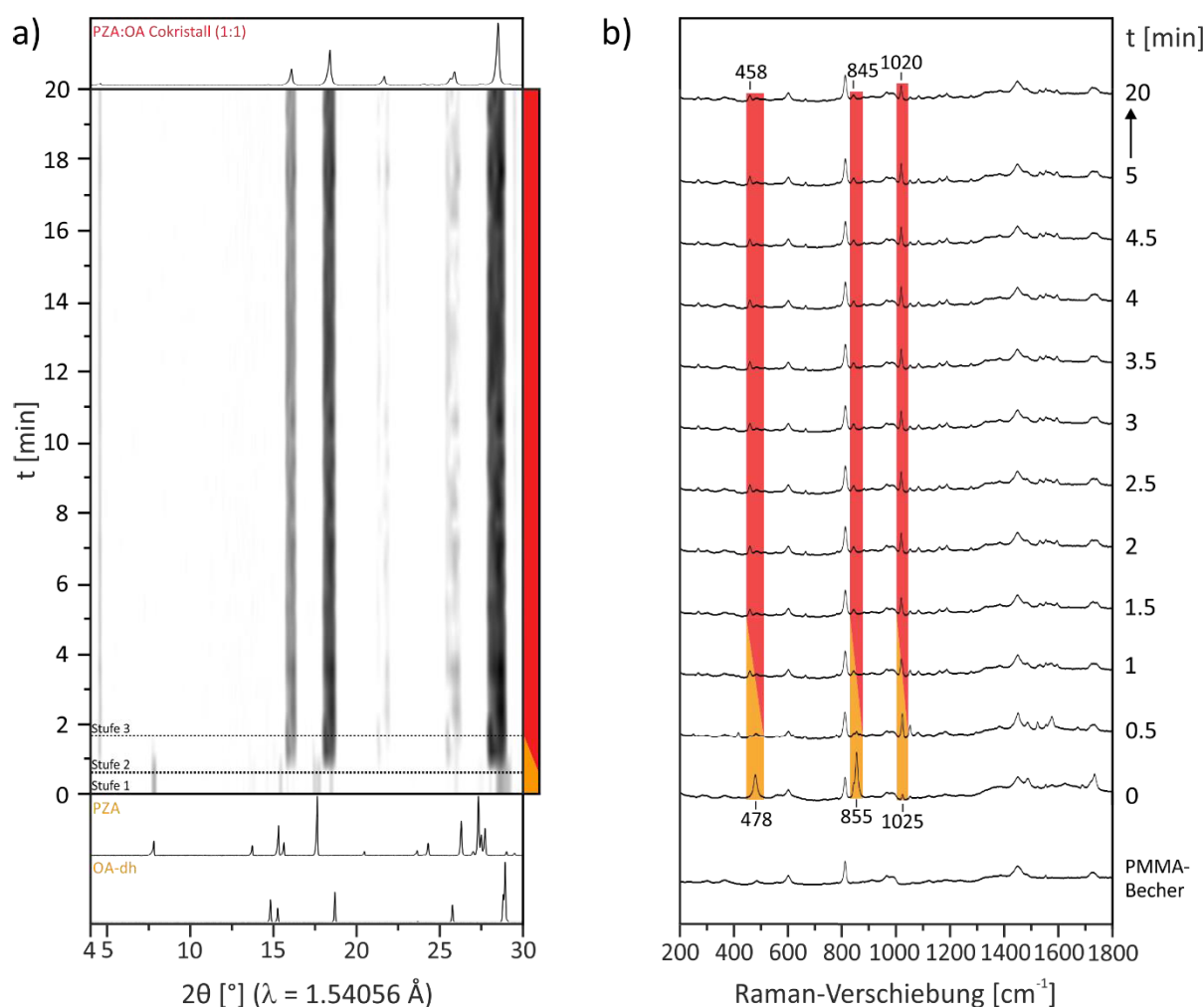
**Abbildung 33:**  $^1\text{H}$ -Festkörper-NMR-Spektren des PZA:OA Cokristalls (1:1) im Vergleich zu den Edukten Pyrazinamid (PZA) und Oxalsäure-Dihydrat (OA-dh).

Ramanmessungen des Cokristalls zeigen im Vergleich zum Spektrum von Pyrazinamid ebenfalls nur geringe Unterschiede (Abbildung 34). So verschieben sich die intensivsten Ramanbanden von Pyrazinamid bei  $1025\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{N}-\text{C}$ -Biegeschwingung) und  $1579\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}-\text{C}$ -Streckschwingung) zu  $1020\text{ cm}^{-1}$  und  $1573\text{ cm}^{-1}$  im Cokristall.<sup>265</sup> Für Oxalsäure-Dihydrat hingegen kann eine Verschiebung der Deformationsschwingung der Carboxylatgruppe um 20 Wellenzahlen von  $478\text{ cm}^{-1}$  in OA-dh zu  $458\text{ cm}^{-1}$  im Cokristall beobachtet werden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in OA-dh starke Wechselwirkungen der Carbonsäuregruppe mit verbrückenden Wassermolekülen vorliegen, welche im Cokristall gänzlich fehlen. Darüber hinaus findet eine Verschiebung der symmetrischen  $\text{C}=\text{C}$ - ( $855\text{ cm}^{-1}$ ) und  $\text{C}=\text{O}$ -Streckschwingung ( $1737\text{ cm}^{-1}$ ) in OA-dh zu  $845\text{ cm}^{-1}$  und  $1748\text{ cm}^{-1}$  im Cokristall statt.<sup>266</sup>



**Abbildung 34:** Ramanspektren des PZA:OA Cokristalls (1:1) und der entsprechenden Edukte Pyrazinamid (PZA) und Oxalsäure-Dihydrat (OA-dh).

Nach der erfolgreichen Synthese und Charakterisierung des PZA:OA Cokristalls wurde der Bildungsmechanismus mit Hilfe von in situ XRD- und Ramanmessungen am Synchrotron untersucht. Dafür wurde, wie in Kapitel 3.4.1 beschrieben 1 g einer äquimolaren Reaktandenmischung für 20 min bei 50 Hz trocken vermahlen. Der einzige Unterschied zu den Laborbedingungen besteht darin, dass an Stelle eines Stahlbeckers ein Mahlbecher aus PMMA verwendet wurde. Dieser ist transparent für Röntgen- und Ramanstrahlung und gleichzeitig ausreichend stabil gegen die Einwirkung von Chemikalien und mechanischer Energie. Dadurch wird es möglich simultan Röntgenpulverdiffraktogramme und Ramanspektren mit einer Zeitauflösung von 30 s während des Mahlvorgangs aufzunehmen und so einen Einblick in mechanochemische Kristallisationsvorgänge unter realistischen Bedingungen zu erhalten. Die Cokristallbildung von Pyrazinamid mit Oxalsäure-Dihydrat bei 50 Hz verläuft in drei Phasen (Abbildung 35).

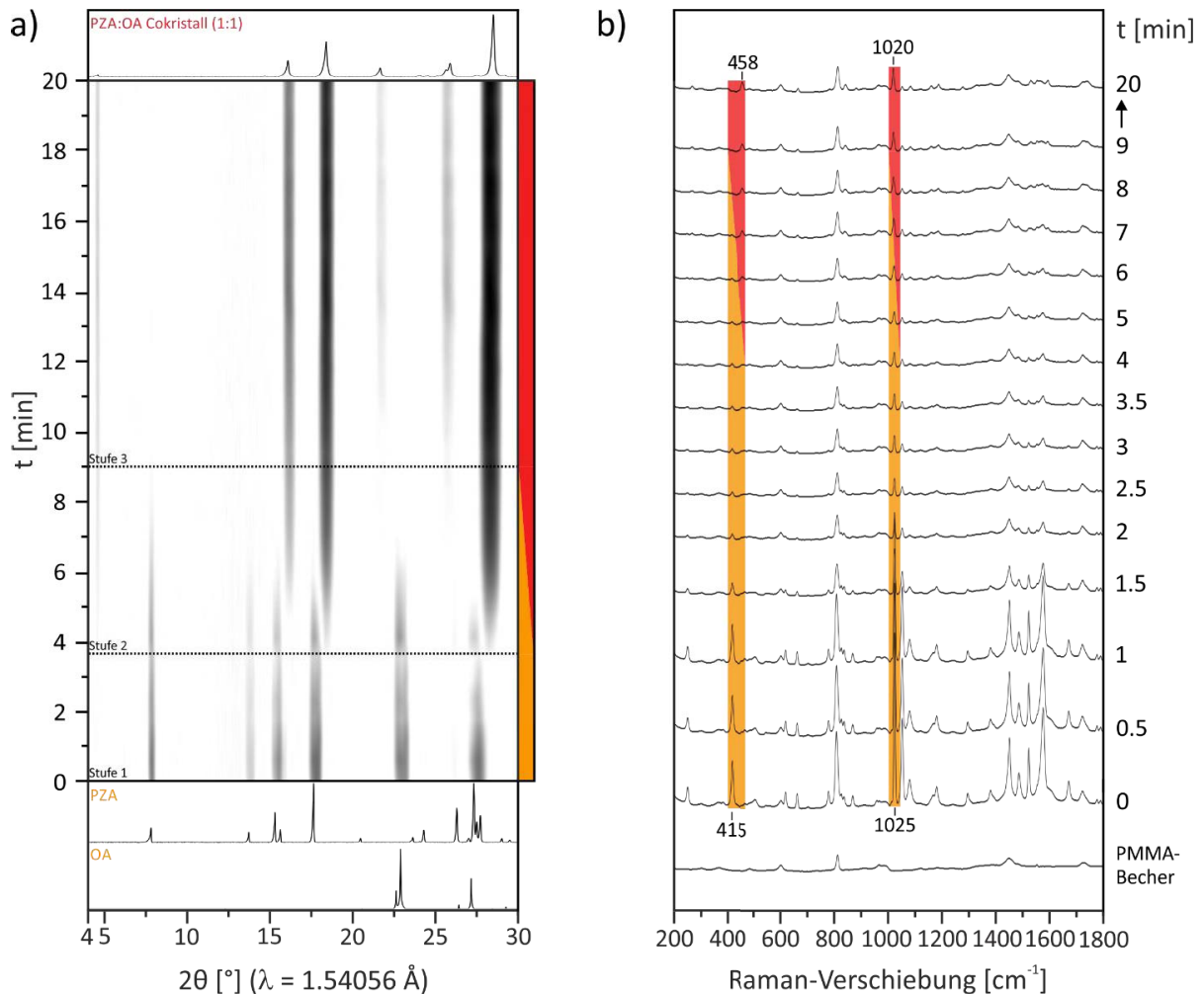


**Abbildung 35:** Zeitlicher Verlauf der in situ a) XRD- und b) Raman-Messungen für das trockene Vermahlen von Pyrazinamid und Oxalsäure-Dihydrat (1:1) bei 50 Hz. Die Reaktion verläuft direkt von den Edukten (orange) zum Cokristall (rot). In den Ramanspektren sind die Verschiebungen für charakteristische Banden der Edukte ( $478\text{ cm}^{-1}$ ,  $855\text{ cm}^{-1}$  und  $1025\text{ cm}^{-1}$ ) zum Cokristall ( $458\text{ cm}^{-1}$ ,  $845\text{ cm}^{-1}$  und  $1020\text{ cm}^{-1}$ ) markiert.

Im ersten Reaktionsschritt liegen ausschließlich Edukte vor (Stufe 1). Nach einer kurzen Induktionsphase reagieren die Reaktanden miteinander und es wird erstes Produkt gebildet (Stufe 2). Die Kristallisation schreitet kontinuierlich voran bis zur vollständigen Umsetzung der Reaktanden zum reinen Produkt (Stufe 3). Im Falle der Reaktion von Pyrazinamid mit OA-dh kann im XRD bereits nach 30 s eine Cokristallbildung anhand der Produktreflexe bei  $2\theta = 4.5^\circ$ ,  $16.1^\circ$ ,  $18.4^\circ$  und  $28.6^\circ$  festgestellt werden (Abbildung 35a). Nach einer weiteren Minute des Mahlens bei 50 Hz ist die Reaktion bereits abgeschlossen. Dies zeigt sich, in dem Verschwinden des (200)- und (310)-Reflexes von PZA bei  $2\theta = 7.7^\circ$  und  $17.6^\circ$  und des ( $\bar{1}10$ )-Reflexes von OA-dh bei  $28.9^\circ$ . Die in situ Ramanmessungen sind in guter Übereinstimmung mit den XRD-Daten. Die Cokristallbildung kann in den Ramanspektren ebenfalls nach 30 s, anhand der Entwicklung der Cokristallbanden bei  $458\text{ cm}^{-1}$  und  $845\text{ cm}^{-1}$  identifiziert werden (Abbildung 35b). Für Pyrazinamid kann die Verschiebung des Ramansignals von  $1025\text{ cm}^{-1}$  (C=N-C-Biegeschwingung) zu  $1020\text{ cm}^{-1}$  im Cokristall herangezogen werden. Die vollständige

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

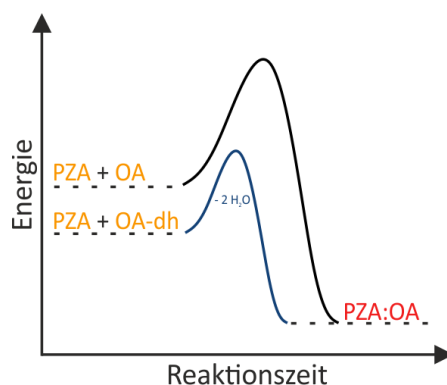
Umsetzung nach 1.5 min zeigt sich in der Abnahme bzw. Verschiebung der Ramanbande von OA-dh bei  $478\text{ cm}^{-1}$  (Carboxylat-Deformationsschwingung) und  $855\text{ cm}^{-1}$  (C-C-Streckschwingung).<sup>266</sup> Die in situ XRD- und Ramandaten belegen eine direkte Reaktion von den Edukten PZA und OA-dh zum fertigen Cokristall PZA:OA in unter 2 min. Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Wahl der Ausgangsmaterialien zeigt sich bei der Reaktion von PZA mit Oxalsäure (Abbildung 36).



**Abbildung 36:** Zeitlicher Verlauf der in situ a) XRD- und b) Raman-Messungen für das trockene Vermahlen von Pyrazinamid und Oxalsäure (1:1) bei 50 Hz. Die Reaktion verläuft direkt von den Edukten (orange) zum Cokristall (rot). In den Ramanspektren kann die Umsetzung anhand der Abnahme der PZA-Bande bei  $415\text{ cm}^{-1}$  und der Zunahme der Ramanbande des Cokristalls bei  $458\text{ cm}^{-1}$  verfolgt werden. Gleichzeitig verschiebt sich die Bande von PZA bei  $1025\text{ cm}^{-1}$  zu  $1020\text{ cm}^{-1}$  im Cokristall.

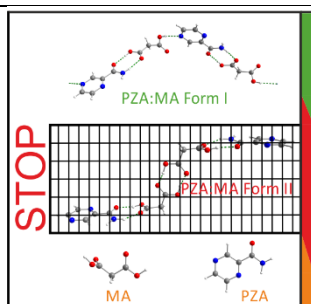
Ohne die Gegenwart des Kristallwassers findet unter trockenen Mahlbedingungen bei 50 Hz erst nach circa 4 min eine Produktbildung statt und es dauert weitere 5 min bis der Cokristall rein vorliegt. Dies ist erkennbar an dem Verschwinden des PZA-Reflexes bei  $7.7^\circ$  (Abbildung 36a). In den Ramanspektren kann die vollständige Umsetzung von Pyrazinamid nach 9 min anhand der Abnahme der Bande bei  $415\text{ cm}^{-1}$  (C=N - C=O-Biegeschwingung)<sup>265</sup> und der Verschiebung der C=N-C-Biegeschwingung von  $1025\text{ cm}^{-1}$  zu  $1020\text{ cm}^{-1}$  im Cokristall

verfolgt werden (Abbildung 36b). Die Cokristallbildung nach 4 min ist wiederum anhand der charakteristischen Ramanbande des PZA:OA Cokristalls bei  $458\text{ cm}^{-1}$  erkennbar. Die deutliche Verkürzung der Induktions- sowie Reaktionszeit bei der Verwendung von Oxalsäure-Dihydrat ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass der ursprünglich trockene Mahlprozess sich in einen lösungsvermittelten verwandelt. Vorherige Studien konnten bereits zeigen, dass mechanochemische Reaktionen unter LAG-Bedingungen im Allgemeinen schneller verlaufen.<sup>13, 222</sup> Die Wirkungsweise des Lösungsmittels ist noch nicht verstanden. Wahrscheinlich fungiert es als eine Art Schmiermittel, das die Kontaktfläche der Partikel erhöht und so die molekulare Diffusion verbessert.<sup>214</sup> Bei der mechanochemischen Synthese von PZA mit Oxalsäure-Dihydrat handelt es sich um eine selbstinitiierte-katalytische Reaktion, da das Lösungsmittel, welches die Reaktion beschleunigt, erst beim Mahlen in Form des Kristallwassers frei wird. Im in situ XRD-Verlauf kann keine intermediäre Bildung von wasserfreier Oxalsäure festgestellt werden (Abbildung 36a und A.6). Beim alleinigen Vermahlen von OA-dh bei 50 Hz kommt es zu keiner Freisetzung von Kristallwasser. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass die Reaktion von PZA mit OA-dh aus einer Art aktiviertem Zustand herausverläuft, wobei die Triebkraft die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen im Cokristall ist. Am extremsten zeigt sich der Einfluss des Coformers, wenn die Reaktion nur bei einer Mahlfrequenz von 30 Hz durchgeführt wird. Mit OA-dh findet weiterhin eine Umsetzung, wenn auch langsamer statt, während mit wasserfreier Oxalsäure selbst nach 1 h keine Cokristallbildung festgestellt werden kann (Abbildung A.6). Dies ist ein klares Indiz dafür, dass mit OA-dh bzw. unter Zugabe von Lösungsmittel die Aktivierungsbarriere für die Cokristallbildung verringert wird. Der Einsatz von Hydraten als Ausgangsmaterial für mechanochemische Reaktion bietet den Vorteil der einfachen und sicheren Handhabung sowie kontrollierter Freisetzung stöchiometrisch bekannter Lösungsmittelmengen. Die kürzere Induktionszeit mit Oxalsäure-Dihydrat kann außerdem mit der geringeren Stabilität im Vergleich zu Oxalsäure begründet werden, wodurch bereits ein geringerer Energieeintrag ausreicht, um die Reaktion auszulösen. Die gewonnen Erkenntnisse sind noch einmal schematisch in Abbildung 37 dargestellt.



**Abbildung 37:** Energiediagramm für die mechanochemische Reaktion von Pyrazinamid (PZA) mit Oxalsäure (OA) und Oxalsäure-Dihydrat (OA-dh) zum Cokristall PZA:OA. Die geringere Stabilität und die Verringerung der Aktivierungsbarriere durch die Freisetzung des Kristallwassers von OA-dh (blaue Kurve) führt zu einer kürzeren Reaktionszeit im Vergleich zu der Reaktion mit OA (schwarze Kurve).

### 4.1.2 Pyrazinamid:Malonsäure Cokristall (1:1)



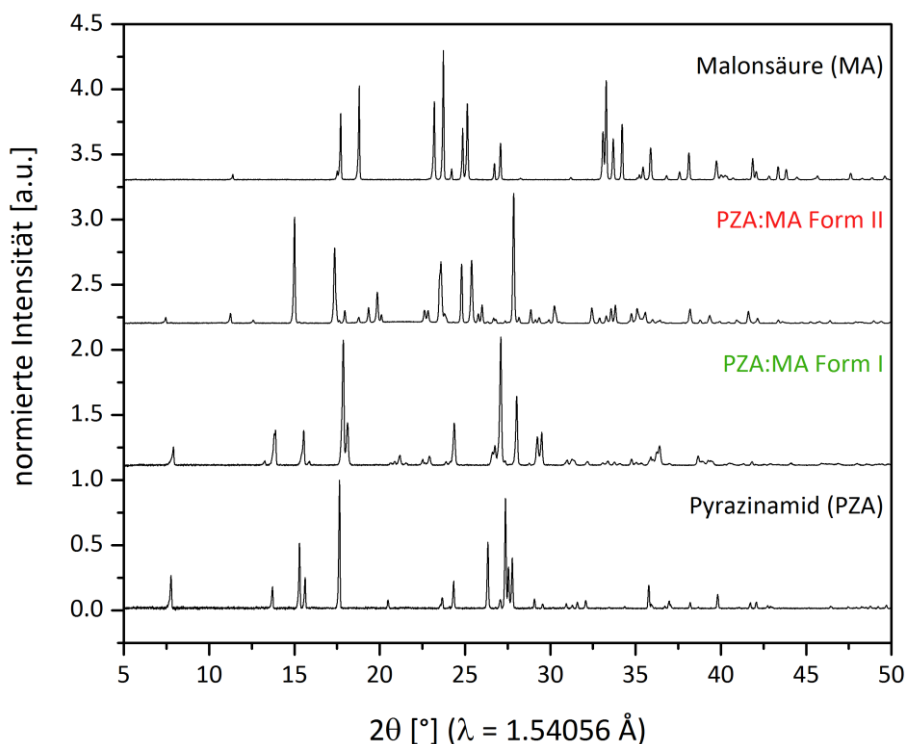
H. Kulla, S. Greiser, S. Benemann, K. Rademann, F. Emmerling, „Knowing When To Stop - Trapping Metastable Polymorphs in Mechanochemical Reactions” *Crystal Growth & Design* **2017**, 17, 1190-1196.

#### Kurzzusammenfassung

- Bei der in situ Untersuchung der mechanochemischen Cokristallbildung von PZA mit Malonsäure wurde ein bisher unbekanntes Intermediat entdeckt.
- Das Intermediat (PZA:MA Form II) konnte rein isoliert und die Kristallstruktur aus Pulverdaten aufgeklärt werden.
- Das metastabile Polymorph (Form II) wandelt sich beim weiteren Mahlen in den thermodynamisch stabileren PZA:MA Form I Cokristall um.
- Die Zugabe von Lösungsmittel beim Mahlen beschleunigt die Umsetzung der Edukte.
- Für die Isolierung von Form II war nicht die Wahl des Lösungsmittels, sondern allein die Mahldauer entscheidend, die durch in situ-Messungen ermittelt werden kann.
- Die Synthese von Form II im PMMA-Becher führte zu einer deutlich höheren Langzeitstabilität im Vergleich zum Stahlbecher.

Nach der erfolgreichen Synthese mit Oxalsäure wurde Malonsäure (MA) als nächster Coformer aus der homologen Reihe der Dicarbonsäuren für eine Cokristallbildung mit Pyrazinamid ausgewählt. Aus der Literatur war bereits der 1:1 Cokristall PZA:MA Form I bekannt, der durch Kristallisation aus Lösung erhalten wurde.<sup>187</sup> Eine Variation der Reaktandenstöchiometrie unter mechanochemischen Bedingungen ergab ebenfalls nur den bereits bekannten 1:1 Cokristall. Um mögliche Polymorphe zu identifizieren wurde PZA dann mit Malonsäure in einem Verhältnis von 1:1 unter trockenen Bedingungen und unter Zugabe von Lösungsmittel für 20 min bei 50 Hz vermahlen. Es wurden Lösungsmittel verschiedener Polarität (Aceton, Acetonitril, Diethylether, Ethanol, *n*-Heptan und Wasser) getestet, da bekannt ist, dass die Polarität des Lösungsmittels einen großen Einfluss auf die Produktselektivität haben kann.<sup>124, 131</sup> In den Röntgenpulverdiffraktogrammen der Reaktionsprodukte nach 20-minütigem Mahlen konnten wiederum nur Reflexe der bekannten Form I beobachtet werden (Abbildung A.7). Durch die Wahl des Lösungsmittels konnte in diesem Fall somit keine neue Kristallform erhalten werden. Die Bildung des PZA:MA Cokristalls wurde dann mit Hilfe der in situ XRD-Raman-Kopplung untersucht, um mögliche Intermediate zu identifizieren. Dabei konnten in den Röntgenpulverdiffraktogrammen in der Tat Reflexe beobachtet werden, die sich keiner bekannten Phase zuordnen lassen. Mit dem Wissen aus den in situ Untersuchungen war es anschließend möglich dieses Intermediat im Labor rein zu

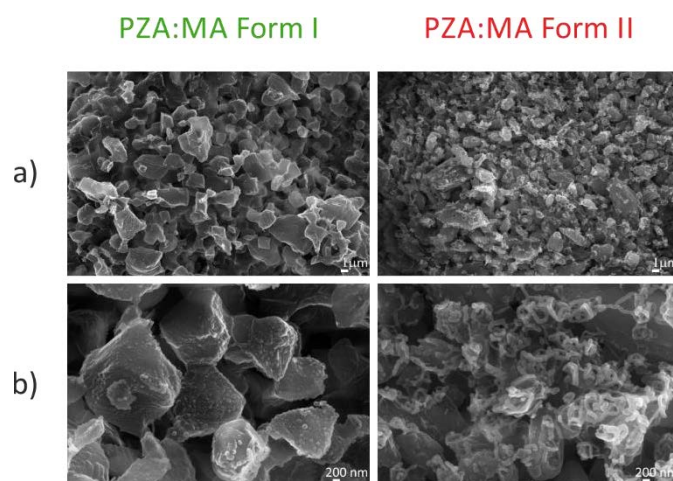
isolieren und die Kristallstruktur aufzuklären. Die Pulverdiffraktogramme der bekannten Form I und des neuen Polymorphs PZA:MA Form II sind in Abbildung 38 gezeigt.



**Abbildung 38:** Röntgenpulverdiffraktogramme der PZA:MA Cokristalle (1:1) Form I und II und der verwendeten Edukte Pyrazinamid (PZA) und Malonsäure (MA).

Die metastabile Form II lässt sich eindeutig anhand der Reflexe bei  $2\theta = 11.2^\circ$  und  $15^\circ$  von der stabilen Form I unterscheiden. Die Rietveld-Verfeinerung des PZA:MA Form II Cokristalls zeigt eine geringfügige Verunreinigung von 1% Pyrazinamid in der Probe (Abbildung A.8). Dies ist nicht verwunderlich, da Form II nur in einem sehr kurzen Zeitfenster isoliert werden kann, in dem die Reaktanden umgesetzt, die Umwandlung zu Form I aber noch nicht begonnen hat (siehe Abbildung 44). Aus dem zeitlichen XRD-Verlauf konnte die Information gewonnen werden, dass Form II nach 2 min Mahlen von PZA und MA unter Zugabe polarer Lösungsmittel wie Ethanol oder Acetonitril bei 50 Hz rein im PMMA-Becher isoliert werden kann. Alternativ kann Form II auch unter trockenem Mahlen nach 2 min bei 50 Hz im Stahlbecher erhalten werden. Die Kristallit-Morphologien der Pulver von Form I und II unter LAG-Bedingungen mit Ethanol sind in Abbildung 39 gezeigt. Die Elektronenmikroskopiebilder zeigen quaderförmige Partikel mit ähnlichen Größen für beide Polymorphe. Im Vergleich zu Form II wirkt die Oberfläche der Partikel von Form I glatter. Dies ist vermutlich auf die längere Mahldauer zurückzuführen.





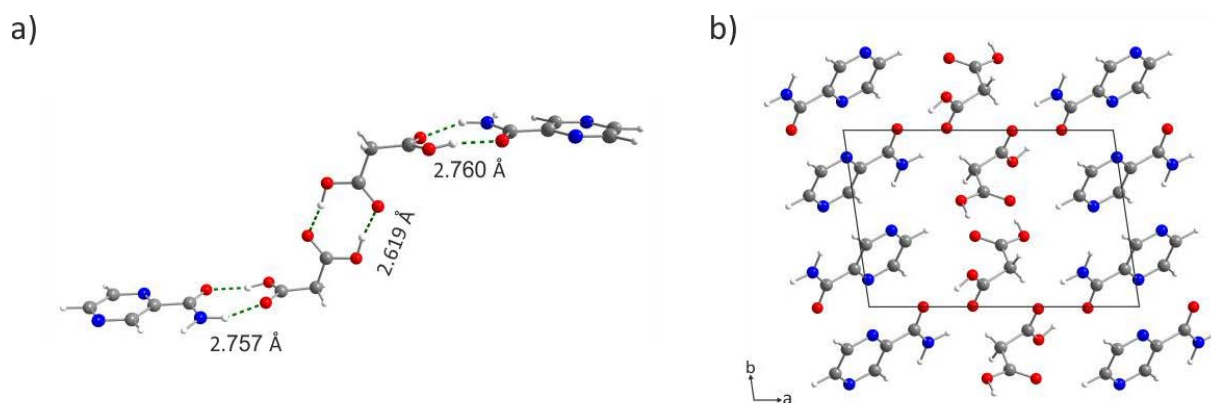
**Abbildung 39:** REM-Aufnahmen der PZA:MA Form I und II Pulver für verschiedene Vergrößerungen a) 1 µm Maßstab und b) 200 nm Maßstab.

Die Kristallstruktur von Form II konnte mit DASH<sup>247</sup> aus Pulverdaten gelöst werden. Die anschließende Rietveld-Verfeinerung zeigt eine gute Übereinstimmung zwischen dem berechneten und gemessenen Pulverdiffraktogramm (Abbildung A.8). Die Kristalldaten für Form I und II und die Werte der Verfeinerung sind in Tabelle 7 dargestellt. Der PZA:MA Cokristall Form II kristallisiert in der triklinen Raumgruppe  $P\bar{1}$ . Die asymmetrische Einheit besteht aus jeweils einem Molekül Pyrazinamid und Malonsäure, in der Elementarzelle liegen von beiden Molekülen zwei Einheiten vor ( $Z = 2$ ). Diese bilden isolierte, verdrehte Tetramere, in denen Malonsäure eine Homosynthon via  $O-H\cdots O$  ( $d_{D\cdots A} = 2.619 \text{ \AA}$ ) und ein Heterosynthon mit der Amidgruppe von PZA über  $N-H\cdots O$  ( $d_{D\cdots A} = 2.757 \text{ \AA}$ ) und  $O-H\cdots O$  ( $d_{D\cdots A} = 2.760 \text{ \AA}$ ) Wasserstoffbrückenbindungen ausbildet (Abbildung 40a). Diese tetrameren Einheiten stapeln sich abwechselnd versetzt zu einander entlang der b-Achse (Abbildung 40b).

**Tabelle 7:** Kristalldaten für die Pyrazinamid:Malonsäure (1:1) Cokristalle Form I und II.

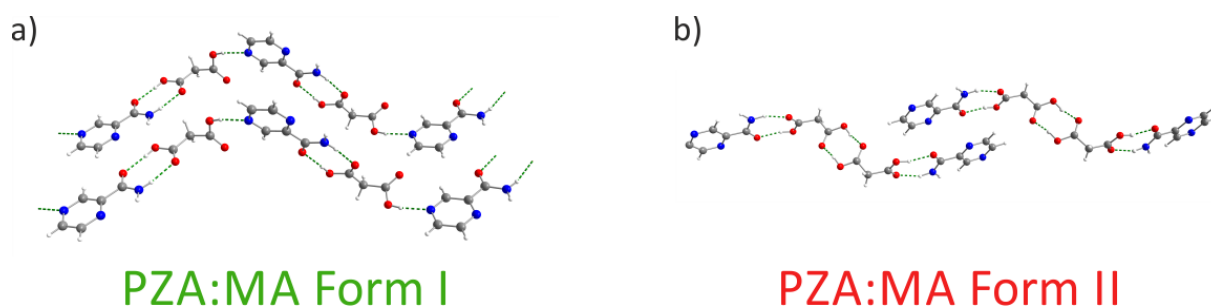
	PZA:MA (1:1) Form I	PZA:MA (1:1) Form II <sup>267</sup>
Summenformel	$(C_5H_5N_3O) \cdot (C_3H_4O_4)$	$(C_5H_5N_3O) \cdot (C_7H_{12}O_4)$
Molmasse [ $g \cdot mol^{-1}$ ]	227.18	227.18
Kristallsystem	monoklin	Triklin
Raumgruppe	C2/c	$P\bar{1}$
a [ $\text{\AA}$ ]	10.947(2)	11.9379(3)
b [ $\text{\AA}$ ]	8.3650(17)	8.28142(15)
c [ $\text{\AA}$ ]	22.229(4)	5.38375(13)
$\alpha$ [ $^\circ$ ]	90	107.4040(8)
$\beta$ [ $^\circ$ ]	91.05(3)	95.5407(12)
$\gamma$ [ $^\circ$ ]	90	96.2522(10)
Z	8	2
V [ $\text{\AA}^3$ ]	2035.2(7)	500.17
$R_{wp}$		3.38
$R_{Bragg}$		2.01
GOF		4.03





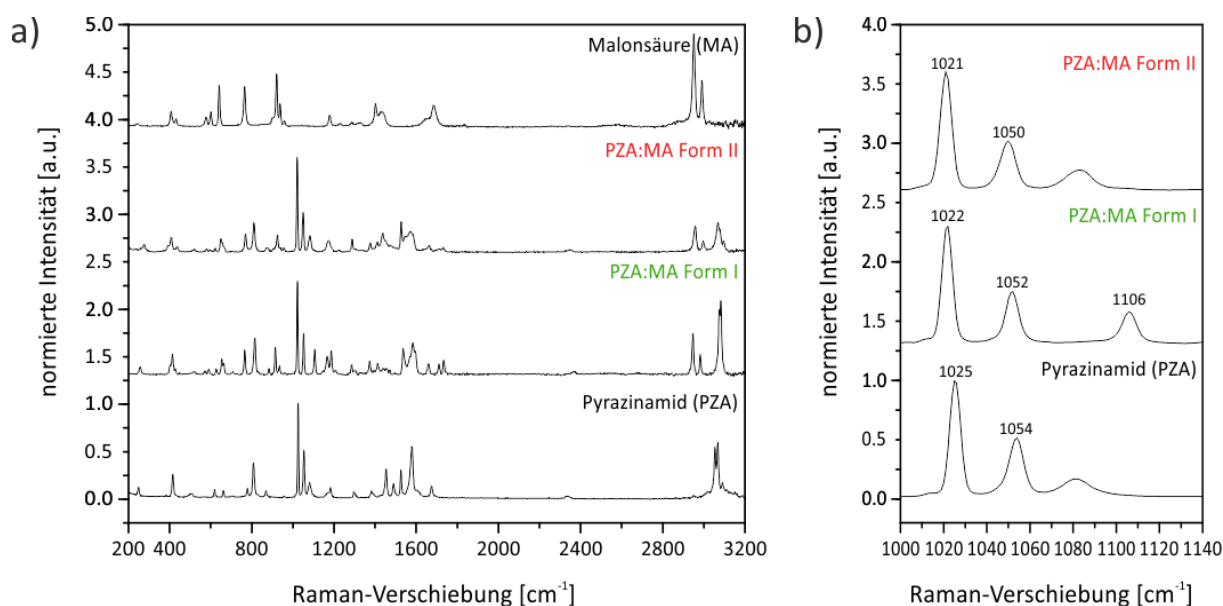
**Abbildung 40:** a) Strukturmotiv mit Wasserstoffbrückenbindungsabständen ( $d_{D\cdots A}$ ) und b) Kristallstruktur des Pyrazinamid:Malonsäure Cokristalls Form II, Sicht entlang der c-Achse. Wasserstoffbrückenbindungen sind durch grün gestrichelte Linien gekennzeichnet.

In Form I bildet Malonsäure statt eines Homosynthons ein weiteres Heterosynthon mit PZA via O-H $\cdots$ N Wechselwirkungen, wodurch sich unendliche eindimensionale Ketten bilden. Diese ordnen sich parallel entlang der a-Achse zu einer Schichtstruktur an (Abbildung 41a).



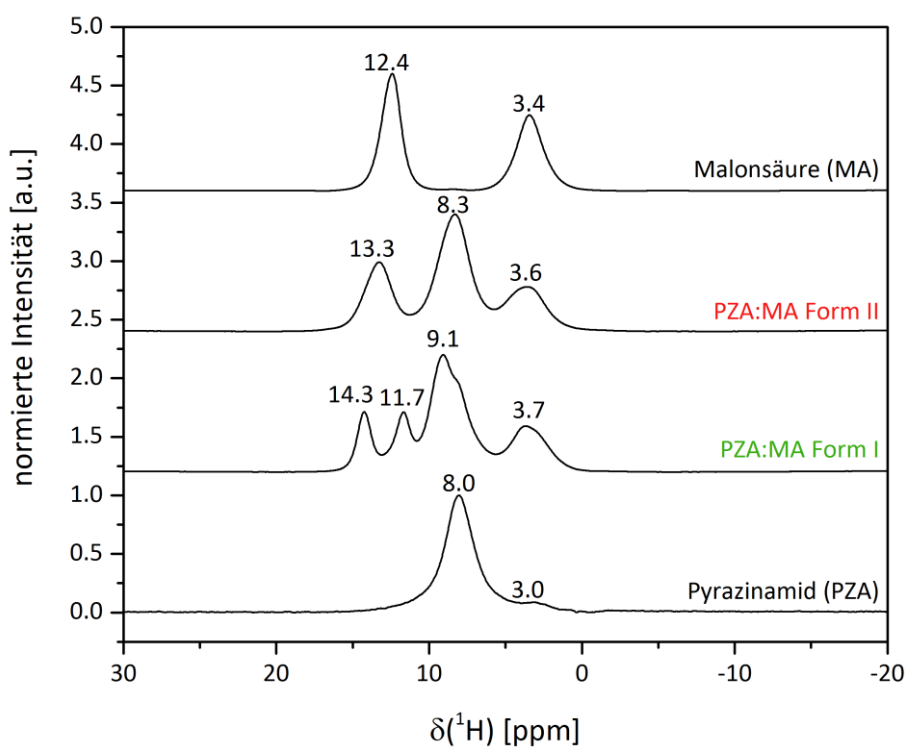
**Abbildung 41:** Strukturmotiv des PZA:MA Cokristalls a) Form I und b) Form II. Wasserstoffbrückenbindungen sind durch grün gestrichelte Linien gekennzeichnet.

Da die Position der Wasserstoffatome aus Pulverdaten nicht eindeutig bestimmt werden kann, wurden die PZA:MA Cokristalle zusätzlich mit der Festkörper-NMR- und Raman-Spektroskopie untersucht, um eine Salzbildung auszuschließen. Die Ramanspektren beider Polymorphe und der Reaktanden sind sehr ähnlich (Abbildung 42a). Die Ramanbanden für die C=N-C-Biegeschwingungen von PZA bei 1025 cm $^{-1}$  und 1054 cm $^{-1}$  verschieben sich nur geringfügig im Cokristall. Eine Unterscheidung der Polymorphe ist durch das Ramansignal von Form I bei 1106 cm $^{-1}$  möglich (Abbildung 42b).



**Abbildung 42:** a) Untergrundkorrigierte Ramanspektren der 1:1 Cokristalle PZA:MA Form I und II und der entsprechenden Edukte Pyrazinamid (PZA) und Malonsäure (MA) und b) vergrößerter Ausschnitt zwischen 1000 cm<sup>-1</sup> und 1140 cm<sup>-1</sup>.

Aufgrund der geringen Verschiebungen der Ramanbanden des Cokristalls im Vergleich zu Pyrazinamid kann eine Salzbildung ausgeschlossen werden. <sup>1</sup>H-Festkörper-NMR-Messungen bestätigen diese Annahme (Abbildung 43).



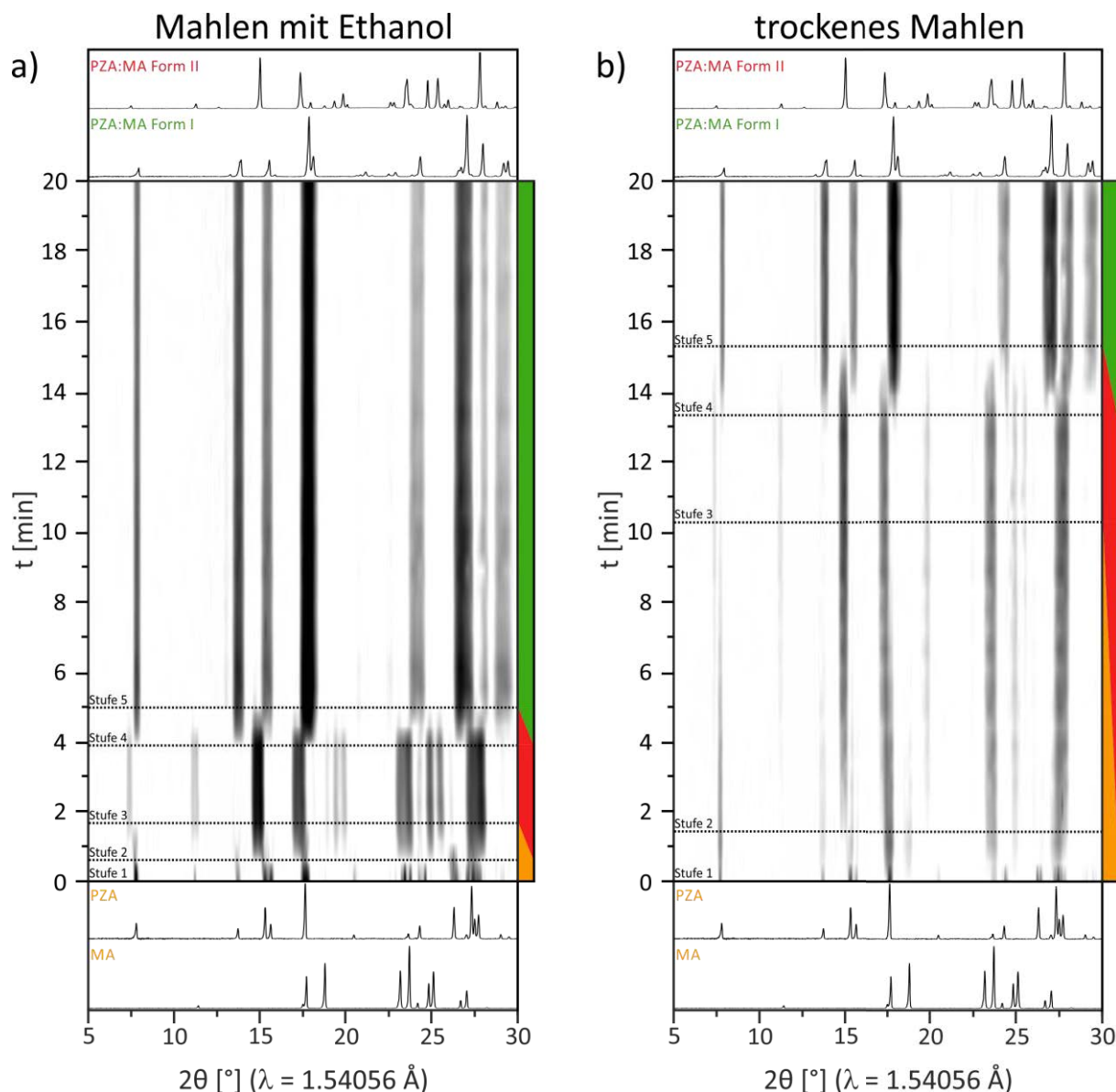
**Abbildung 43:** <sup>1</sup>H-Festkörper-NMR-Spektren der PZA:MA Cokristalle Form I und II im Vergleich zu den Edukten Pyrazinamid (PZA) und Malonsäure (MA).

Im Vergleich zu Malonsäure sind die Protonen der Carboxylgruppe in Form II entschirmt. Dadurch kommt es zu einer Tieffeldverschiebung von 12.4 zu 13.3 ppm. Für Form I kann eine Aufspaltung dieses Signals bei 11.7 ppm und 14.3 ppm beobachtet werden. Dies ist auf das Vorliegen zwei verschiedener Heterosynthone in der Kristallstruktur zurückzuführen.

Um das thermodynamisch stabilere Polymorph unter Standardbedingungen zu bestimmen wurden Suspensionsversuche mit *n*-Heptan durchgeführt. Dabei wandelte sich sowohl ein 1:1 Gemisch aus Form I und Form II als auch der reine PZA:MA Form II Cokristall innerhalb von drei Tagen in Form I um. Daher kann angenommen werden, dass Form I unter Standardbedingungen thermodynamisch stabiler als Form II ist. DTA-TG-Messungen zeigen kaum Unterschiede im thermischen Verhalten der Polymorphe (Abbildung A.9). Ausgehend von Form I oder Form II wird ein Schmelzpunkt von 103-106 °C beobachtet. Dies ist in guter Übereinstimmung mit dem Schmelzpunkt des bekannten Cokristalls PZA:MA Form I.<sup>187</sup> Wahrscheinlich erfolgt beim Erhitzen eine Umwandlung von Form II zu Form I, welche dann schmilzt. Ein exothermes Signal vor dem Schmelzpunkt von Form I, welches die Umwandlung anzeigen würde, konnte jedoch weder bei einer Heizrate von 10 °C·min<sup>-1</sup> noch bei 20 °C·min<sup>-1</sup> beobachtet werden. Bei einer Temperatur von über 150 °C beginnt die Zersetzung des Cokristalls. Dies spiegelt sich in der thermogravimetrischen Kurve in Form des Masseverlustes der einzelnen Komponenten wider. Eine Umwandlung zu Form I erfolgt bereits im Festkörper unter Standardbedingungen. Dabei konnten jedoch Unterschiede bezüglich der Stabilität von Form II in Abhängigkeit des gewählten Bechermaterials für die Synthese festgestellt werden. Während Form II synthetisiert im PMMA-Becher für mindestens ein Jahr stabil war, wandelte sich das mechanochemische Produkt aus dem Stahlbecher im selben Zeitraum fast vollständig in Form I um (Abbildung A.10). Dies ist vermutlich auf den größeren mechanischen Eintrag im Stahlbecher verglichen mit dem weicheren PMMA-Becher zurückzuführen. Da Stahl das härtere Material ist, werden bei der Synthese womöglich mehr Defekte und Fehlorderungen im Kristall erzeugt, wodurch es zu einer schnelleren Umwandlung von Form II im Festkörper kommen kann. Eine weitere Möglichkeit könnte sein, dass sich im Stahlbecher bereits Nukleationskeime von Form I gebildet haben, welche mit XRD nicht nachgewiesen werden können, die die Kristallisation des Form I Cokristalls beschleunigen. Unter kontinuierlichem Mahlen findet die Transformation zu Form I bereits in wenigen Minuten statt.

Der mechanochemische Bildungsweg für die PZA:MA Cokristallbildung wurde mit Hilfe der in situ XRD-Ramankopplung untersucht. Dazu wurde die trockene und lösungsvermittelte Synthese mit Ethanol für 1 g Gesamtmasse bei 50 Hz für 20 min verfolgt (Abbildung 44). Unter LAG-Bedingungen bildet sich aus den Edukten bereits nach 30 s eine neue Phase, zu erkennen an den Reflexen bei  $2\theta = 11.2^\circ$ ,  $15^\circ$  und  $17.4^\circ$ , welche sich dem Cokristall PZA:MA Form II zuordnen lassen (Stufe 2). Die Ausgangsstoffe werden kontinuierlich verbraucht bis nach circa 2 min Form II rein vorliegt (Stufe 3). Beim weiteren Mahlen erfolgt nach 4 min die Umwandlung in die stabilere Form I, zu erkennen an den Reflexen bei  $2\theta = 13.8^\circ$  und  $17.8^\circ$  (Stufe 4). Nach 5 min ist die Reaktion beendet, da in den Pulverdiffraktogrammen nur noch Reflexe von Form I beobachtet werden (Stufe 5). Es ist daher nicht verwunderlich, dass bei

dem vorherigen Lösungsmittelscreening für eine Reaktionszeit von 20 min ausschließlich der PZA:MA Cokristall Form I erhalten wurde.

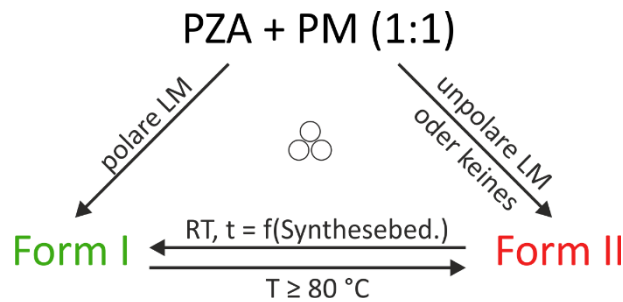


**Abbildung 44:** Zeitlicher Verlauf der in situ XRD-Messungen für das a) lösungsvermittelte Vermahlen mit Ethanol und b) trockene Vermahlen von Pyrazinamid und Malonsäure (1:1) bei 50 Hz. Die Reaktionen verlaufen von den Edukten (orange) über den PZA:MA Form II Cokristall (rot) als Intermediat zur thermodynamisch stabileren Form I (grün).

In den Ramanspektren kann die Cokristallbildung von Form II ebenfalls nach 30 s anhand der Verschiebungen der PZA-Banden bei  $808\text{ cm}^{-1}$  (N-C-C-Biegeschwingung) und  $1025\text{ cm}^{-1}$  (C=N-C-Biegeschwingung) zu  $811\text{ cm}^{-1}$  und  $1021\text{ cm}^{-1}$  in Form II beobachtet werden (Abbildung A.11). Nach 3.5 min verschieben sich diese Ramanbanden zu  $814\text{ cm}^{-1}$  und  $1022\text{ cm}^{-1}$  und es entsteht das für Form I charakteristische Ramansignal bei  $1106\text{ cm}^{-1}$  (Stufe 4). Die minimalen Zeitunterschiede zu den XRD-Daten lassen sich mit der höheren Empfindlichkeit der Raman-Spektroskopie erklären. Für den trockenen Mahlprozess kann derselbe mehrstufige Reaktionsablauf beobachtet werden (Abbildung 44b und A.12).

Allerdings verläuft die Reaktion wesentlich langsamer. So kann erst nach 1.5 min die Bildung von Form II im XRD beobachtet werden (Stufe 2) und es dauert 10.5 min bis die Edukte sich vollständig zum Cokristall umgesetzt haben (Stufe 3). Nach weiteren 3 min des Mahlens bei 50 Hz beginnt sich Form II in Form I umzuwandeln (Stufe 4). Für den trockenen Mahlprozess ist die Reaktion nach 15 min mit dem reinen Vorliegen von PZA:MA Form I abgeschlossen. Die vollständige Umsetzung dauert somit dreimal länger als unter LAG-Bedingungen. Dies demonstriert, dass selbst geringe Zugaben an Lösungsmittel mechanochemische Reaktionen effektiv beschleunigen können. Das Zeitfenster, in dem Form II rein isoliert werden kann, ist jedoch unter beiden Bedingungen relativ ähnlich. Sobald Form II kristallisiert ist, dauert es nur 3-5 min bis sie sich vollständig in die stabilere Form I umgewandelt hat. Die mechanochemische Cokristallisierung von Pyrazinamid mit Malonsäure befolgt somit die Ostwald'sche Stufenregel, die besagt, dass sich zuerst die instabilere Phase bildet, welche dann in die thermodynamisch stabilere Form umkristallisiert.<sup>268</sup> Der PZA:MA Cokristall Form II ist somit ein kinetisches Produkt, welches durch Kristallisation aus Lösung vermutlich nur sehr schwer zu erhalten ist. Die Mechanochemie eignet sich dagegen auch für die Isolierung von metastabilen Produkten.<sup>229, 269</sup> In dieser Hinsicht sind in situ Methoden ein wertvolles Werkzeug, um Kristallisationsprozesse in Echtzeit zu verfolgen und daraus die nötigen Informationen für die Optimierung von Synthesen zu gewinnen. Während das Ergebnis einer mechanochemischen Reaktion oft durch die Wahl des Lösungsmittels kontrolliert werden kann, belegt die Cokristallbildung von PZA mit Malonsäure den Einfluss der Mahldauer als wichtigen Reaktionsparameter.

### 4.1.3 Pyrazinamid:Pimelinsäure Cokristall (1:1)

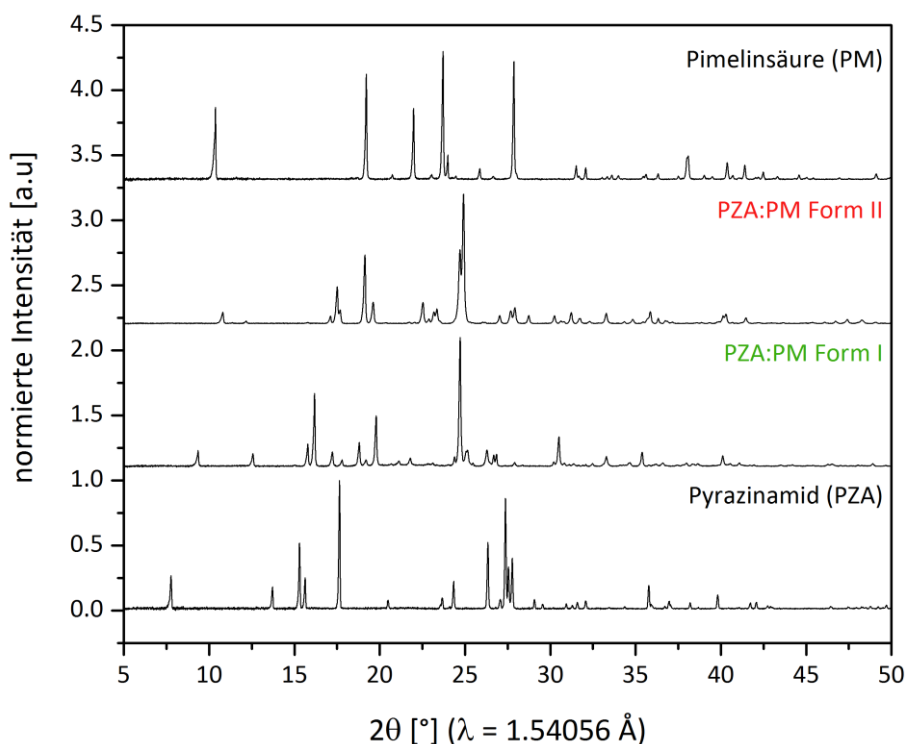


#### Kurzzusammenfassung

- Synthese und Kristallstrukturlösung zweier Polymorphe des PZA:PM (1:1) Cokristalls.
- LAG mit polaren Lösungsmitteln liefert Form I, unpolare und kein Lösungsmittel Form II.
- In situ XRD-Messungen während der mechanochemischen Reaktion im PMMA-Becher zeigen die direkte Bildung des jeweiligen Polymorphs aus den Edukten.
- Einkristall von Form II durch Kristallisation aus Toluol erhalten.
- Heizexperimente belegen, dass Form I und II Enantiotrope sind. Unter 80 °C ist Form I die thermodynamisch stabile Modifikation, darüber Form II.
- Umwandlungsbeginn und -geschwindigkeit von Form II zu I bei Raumtemperatur ist abhängig von den Synthesebedingungen, PMMA-Becher liefert höchste Stabilität von II.
- Heizexperimente belegen die thermische Zersetzung des Cokristalls zu Pyrazinamid und *alpha*-Pimelinsäure.
- Ausgehend von *alpha*-PM konnte mit PZA ein weiteres Polymorph (Form III) erhalten werden. Dies ist der erste Nachweis, dass die Polymorphie des Edukts einen Einfluss auf die Form des mechanochemisch gebildeten Cokristalls haben kann.

Die Cokristallbildung von Pyrazinamid mit Malonsäure hat gezeigt, dass die Isolierung von metastabilen Polymorphen eine Herausforderung darstellen kann. Hinsichtlich der pharmazeutischen Anwendung ist es wichtig alle kristallinen Formen eines Wirkstoffes zu erforschen, um die bestmögliche Wirksamkeit und Langzeitstabilität zu gewährleisten. Für die kontrollierte Kristallisation von Polymorphen ist die Wahl des Lösungsmittels oft von entscheidender Bedeutung.<sup>124, 270-271</sup> Im speziellen Fall des PZA:MA (1:1) Cokristalls konnten in situ Untersuchungen zeigen, dass die Zugabe von Lösungsmittel zwar die mechanochemische Reaktion beschleunigt, als Endprodukt jedoch immer die thermodynamisch stabilere Form I erhalten wird. Die Aufklärung der Bildung eines weiteren polymorphen Cokristalls sollte Aufschluss darüber geben, ob dieses Verhalten eher die Ausnahme ist. Als geeignete Modellreaktion wurde die Cokristallbildung von Pyrazinamid mit Pimelinsäure (PM) untersucht. Durch das Vermahlen der Ausgangsstoffe im äquimolaren Verhältnis bei 50 Hz wurde der neue Cokristall PZA:PM (1:1) erhalten. Dabei konnten in

Abhängigkeit von dem zugesetzten Lösungsmittel zwei unterschiedliche Polymorphe erhalten werden. Während der Form I Cokristall durch Zugabe von polaren Lösungsmitteln wie Acetonitril, Alkoholen oder Wasser gebildet wird, liefern unpolare Lösungsmittel wie Hexan oder Toluol sowie das Vermahlen ohne Solvens den PZA:PM Form II Cokristall. Die Röntgenpulverdiffraktogramme der beiden neuen Polymorphe und der verwendeten Edukte sind in Abbildung 45 gezeigt.



**Abbildung 45:** Röntgenpulverdiffraktogramme der PZA:PM Cokristalle (1:1) Form I und II und der verwendeten Edukte Pyrazinamid (PZA) und Pimelinsäure (PM).

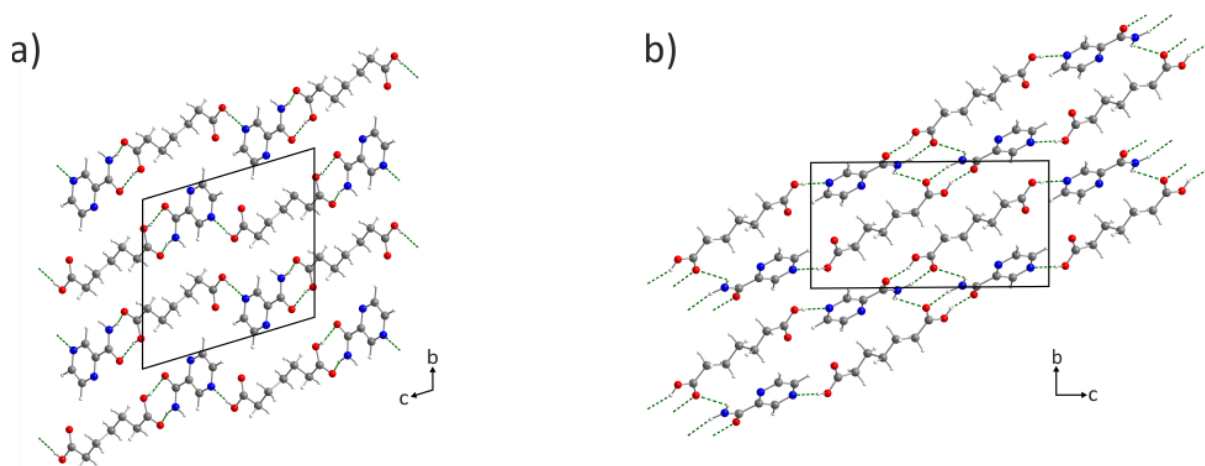
Ein Vergleich der Röntgenpulverdiffraktogramme zeigt, dass die Produkte rein erhalten wurden, da keine Reflexe der Ausgangsstoffe vorhanden sind. Charakteristische Reflexe von PZA:PM Form I bei  $2\theta = 9.3^\circ$  (01 $\bar{1}$ ),  $12.5^\circ$  (011) und  $16.1^\circ$  (020) ermöglichen eine gute Unterscheidung von dem Form II Cokristall bei  $2\theta = 10.8^\circ$  (010) und von den (200)-Reflexen der Edukte PZA bei  $7.7^\circ$  und PM bei  $10.3^\circ$ . Die intensivsten Röntgenbeugungssignale der Cokristalle befindet sich für Form I bei  $24.7^\circ$  (102) und für Form II bei  $24.7^\circ$  (01 $\bar{2}$ ) und  $24.9^\circ$  (11 $\bar{2}$ ). Mit Hilfe von hochaufgelösten Synchrotron-XRD-Messungen war es möglich die Kristallstruktur des PZA:PM Form I Cokristalls aus Pulverdaten zu lösen. Die anschließende Rietveld-Verfeinerung zeigt eine gute Übereinstimmung zwischen dem berechneten und gemessenen Pulverdiffraktogramm (Abbildung A.13). Die Kristallstruktur von Form II konnte ebenfalls aus Pulverdaten gelöst werden. Darüber hinaus konnte ein farbloser, blockförmiger Einkristall durch langsame Evaporation aus Toluol bei Raumtemperatur erhalten werden. Die Kristallstruktur dieses konnte mit Hilfe von Einkristalldiffraktometrie aufgeklärt werden und stimmte mit dem mechanochemischen Produkt überein. Die Kristalldaten für Form I und II und die Werte der Verfeinerung sind in Tabelle 8 dargestellt.

**Tabelle 8:** Kristalldaten für die Pyrazinamid:Pimelinsäure (1:1) Cokristalle Form I und II.

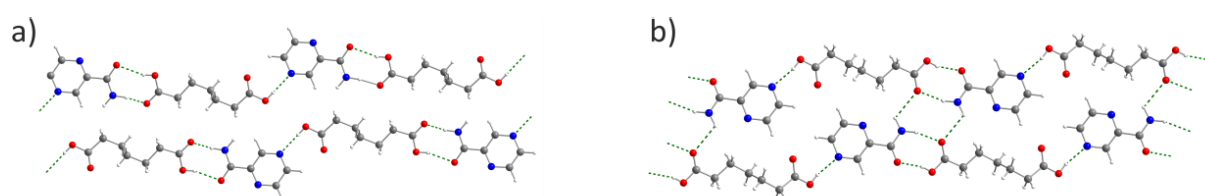
	PZA:PM (1:1) Form I	PZA:PM (1:1) Form II
Summenformel	$(C_5H_5N_3O) \cdot (C_7H_{12}O_4)$	$(C_5H_5N_3O) \cdot (C_7H_{12}O_4)$
Molmasse [g·mol <sup>-1</sup> ]	283.28	283.28
Kristallsystem	triklin	triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
a [Å]	5.22771(14)	5.3890(13)
b [Å]	11.4854(4)	8.579(2)
c [Å]	12.3089(3)	15.674(4)
$\alpha$ [°]	107.5266(11)	87.151(11)
$\beta$ [°]	100.0991(13)	82.266(11)
$\gamma$ [°]	82.8863(17)	72.243(10)
Z	2	2
V [Å <sup>3</sup> ]	691.84(3)	683.8(3)
R <sub>wp</sub>	5.30	
R <sub>Bragg</sub>	3.01	
GOF	2.40	
GOF für F <sup>2</sup>		1.086
R [I > 2 $\sigma$ (I)]		0.1209
wR (alle Daten)		0.1313

Die PZA:PM Cokristalle kristallisieren in der triklinen Raumgruppe  $P\bar{1}$ . Die asymmetrische Einheit besteht aus jeweils einem Molekül Pyrazinamid und Pimelinsäure und in der Elementarzelle liegen von beiden jeweils zwei Einheiten vor (Abbildung 46). Das Strukturmotiv der beiden Polymorphe ist ebenfalls relativ ähnlich (Abbildung 47). So bildet Pimelinsäure mit der einen Carboxylgruppe eine Wasserstoffbrückenbindung via O–H $\cdots$ N mit dem aromatischen Stickstoffatom von Pyrazinamid aus, während die zweite Carboxylgruppe ein R<sub>2</sub><sup>2</sup>(8)-Heterosynthon mit der Amidgruppe einer zweiten PZA-Einheit über O–H $\cdots$ O und N–H $\cdots$ O Wechselwirkungen formt. Dadurch bilden sich in Form I alternierend, parallele angeordnete, unendliche Einzelketten, die entlang der (102)-Ebene verlaufen (Abbildung 46a und 47a). In Form II existieren neben den Wechselwirkungen innerhalb einer Kette zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungen zwischen zwei Ketten. Dafür bildet jeweils eine Amidgruppe von PZA mit einer benachbarten Carboxylgruppe von PM intermolekulare N–H $\cdots$ O Wechselwirkungen aus, wodurch ein rhombisches R<sub>4</sub><sup>2</sup>(8)-Synthon entsteht (Abbildung 47b). Auf diese Weise ergeben sich parallel angeordnete Doppelketten, die entlang der (11 $\bar{2}$ )-Ebene verlaufen (Abbildung 46b). Die Wasserstoffbrückenbindungsabstände und -winkel der beiden Polymorphe sind in Tabelle 9 gegenübergestellt.





**Abbildung 46:** Kristallstrukturen der Pyrazinamid:Pimelinsäure Cokristalle a) Form I und b) Form II, Sicht entlang der a-Achse. Wasserstoffbrückenbindungen sind durch grün gestrichelte Linien gekennzeichnet.



### PZA:PM Form I

### PZA:PM Form II

**Abbildung 47:** Strukturmotiv des PZA:PM Cokristalls a) Form I und b) Form II. Wasserstoffbrückenbindungen sind durch grün gestrichelte Linien gekennzeichnet.

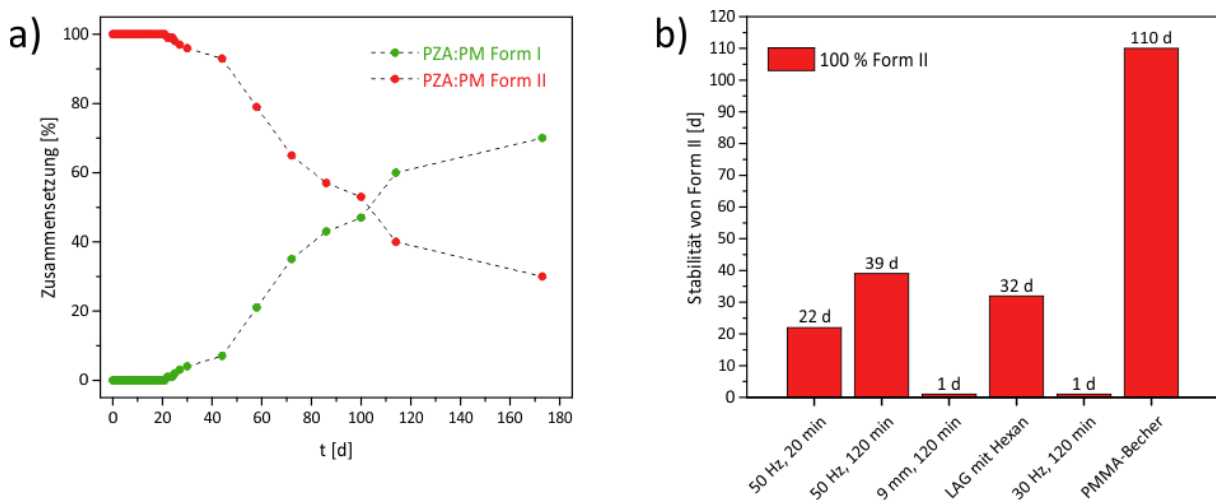
**Tabelle 9:** Wasserstoffbrückenbindungsabstände und -winkel in PZA:PM Form I und II.

D-H...A	D...A [Å]	D-H...A [Å]	∠ D-H...A [°]
<b>PZA:PM Form I</b>			
O-H...N	2.817	1.988	179.32
O-H...O	2.977	2.135	163.44
N-H...O	2.656	1.680	162.65
N-H...O	-	-	-
<b>PZA:PM Form II</b>			
O-H...N	2.780	1.963	173.92
O-H...O	2.656	1.845	169.56
N-H...O	2.965	2.131	163.21
N-H...O	3.067	2.640	111.99

(D = Wasserstoffbrückenbindungsdonor, A = Wasserstoffbrückenbindungsakzeptor)

Aufgrund der ähnlichen Wasserstoffbrückenbindungssituation unterscheiden sich die Polymorphe in den Raman- (Abbildung A.14) und  $^1\text{H}$ -Festkörper-NMR-Spektren (Abbildung A.15) nur geringfügig. Im Vergleich zu Pimelinsäure sind die Protonen der Carboxylgruppe in den PZA:PM Cokristallen abgeschirmt. Dadurch kommt es zu einer Hochfeldverschiebung von 12.8 ppm zu 12.4 ppm in den  $^1\text{H}$ -ssNMR-Spektren. Die aromatischen Protonen von Pyrazinamid hingegen sind im Cokristall entschirmt, da sie von 8.0 ppm in PZA zu 9.0 ppm tieffeldverschoben sind.

Die Charakterisierung von Form II wurde dadurch erschwert, dass bei Raumtemperatur teilweise die Umwandlung zu Form I beobachtet wurde. Suspensionsversuche der beiden Polymorphe mit *n*-Oktan unter Standardbedingungen bestätigten, dass der PZA:PM Form I Cokristall bei Raumtemperatur die thermodynamisch stabilere Modifikation ist. Ausgehend von Form I und Form II waren nach drei Tagen nur Reflexe des Form I Cokristalls in den Pulverdiffraktogrammen vorhanden (Abbildung A.16). Bei den mechanochemischen Synthesen wurde außerdem ein Unterschied der Stabilität von Form II in Abhängigkeit von dem verwendeten Bechermaterial beobachtet. Daraufhin wurde der Einfluss ausgewählter Mahlparameter auf die Langzeitstabilität von Form II näher untersucht. Ausgehend von der Standardsynthese bei 50 Hz für 20 min mit zwei 10 mm Stahlkugeln im Stahlbecher wurde systematisch ein Parameter variiert. Dies waren die Mahldauer, Mahlfrequenz, Kugelgröße, die Zugabe von 0.1 ml Hexan sowie die Verwendung des PMMA-Bechers. Die Reaktionsprodukte wurden dann in einem offenen Probeträger bei einer Durchschnittstemperatur von 27 °C und einer Luftfeuchtigkeit von 32 % gelagert. Die gepressten Pulver wurden zu Beginn jeden Tag und später in einem Abstand von zwei Wochen mittels Röntgenbeugung charakterisiert. Anschließend wurde die Phasenzusammensetzung durch die Rietveld-Verfeinerung der gewonnen Pulverdiffraktogramme bestimmt. Dadurch war es möglich die Umwandlung von Form II zu Form I zeitlich zu verfolgen. Das Ergebnis der Rietveld-Verfeinerungen ist exemplarisch in Abbildung 48a für die Standardsynthese gezeigt.



**Abbildung 48:** a) Zeitliche Änderung der Phasenzusammensetzung für die Lagerung des PZA:PM Form II Cokristalls bei Raumtemperatur nach der Synthese bei 50 Hz für 20 min im Stahlbecher. Die, durch Rietveld-Verfeinerung der Pulverdiffraktogramme gewonnenen, Datenpunkte zeigen einen stetigen Anstieg der Umwandlung von Form II (rote Punkte) zu Form I (grüne Punkte) beginnend ab Tag 22. b) Stabilität von PZA:PM Form II in Abhängigkeit von den Synthesebedingungen.

Es ist zu erkennen, dass der PZA:PM Form II Cokristall nach der Synthese rein vorliegt. Dieser ist eine gewisse Zeit stabil bis am Tag 22 die Umwandlung zu Form I beginnt. Im Laufe der Lagerung nimmt der Anteil von Form I kontinuierlich zu, während sich der von Form II gleichzeitig verringert. Dies zeigt die direkte Umwandlung von Form II zu Form I im Festkörper.

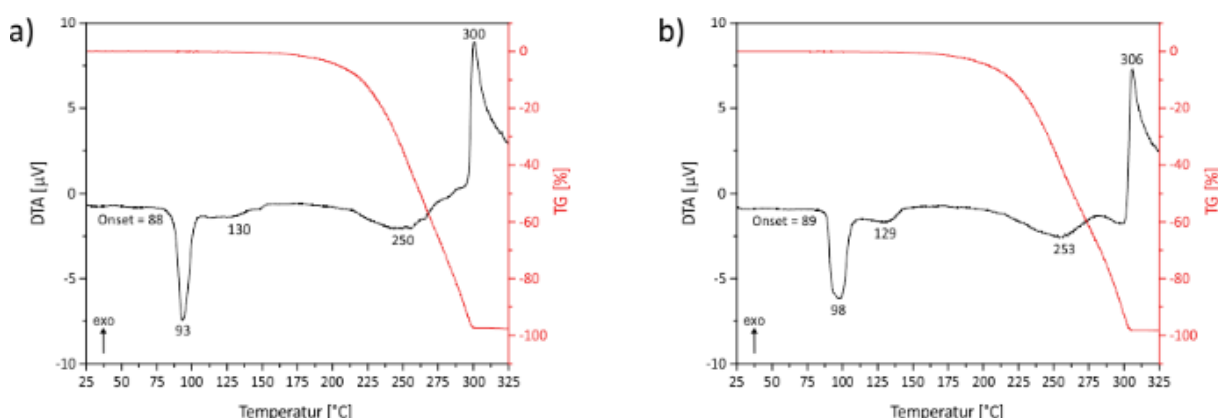
Als Kriterium für den Startpunkt der Umwandlung wurde das Vorliegen von mindestens 1 % PZA:PM Form I in der Probe laut Rietveld-Verfeinerung gewählt. Auf diese Weise wurde der Beginn der Umwandlung zu Form I auch für die anderen Synthesen ermittelt. (Abbildung 48b). Eine Erhöhung der Mahldauer auf 120 min (39 d) und das lösungsvermittelte Mahlen mit Hexan (32 d) hatten nur einen unwesentlichen Einfluss auf die Stabilität von Form II. Deutliche Unterschiede zeigten sich hingegen für die Synthesen mit einer verringerten Kugelgröße von 9 mm oder einer Mahlfrequenz von 30 Hz. In beiden Fällen begann die Umwandlung zu Form I bereits nach einem Tag. Da für beide Ansätze nach 20 min keine vollständige Umsetzung zu Form II beobachtet wurde, wurden die Reaktanden zur besseren Vergleichbarkeit für 120 min vermahlen. Für die 20 min Synthese fand die Umwandlung ebenfalls nach einem Tag statt. In Gegenwart der Ausgangsstoffe wurde eine deutliche Erhöhung der Umwandlungsgeschwindigkeit beobachtet. Möglicherweise fungieren die Edukte als Nukleationskeim für die Kristallisation von Form I. In jedem Fall wurde keine weitere Umsetzung der Ausgangsstoffe, sondern nur eine Umwandlung der Polymorphe festgestellt. Ohne mechanischen Energieeintrag erfolgt somit keine bzw. eine unendlich langsame Umsetzung der verbleibenden Edukte. Ein Vergleich der zeitlichen Verläufe der Phasenzusammensetzung zeigt, dass die Umwandlung für die Reaktionen mit 9 mm Kugeln oder bei 30 Hz nicht nur früher beginnt, sondern auch wesentlich schneller voranschreitet, wobei die Geschwindigkeit der Umkristallisation nach circa einem Monat merklich abnimmt (Abbildung A.17). Im Gegensatz dazu verläuft die Umwandlung zu Form I im Festkörper für die Synthesen bei 50 Hz eher stetig (Abbildung 48a und A.17). Die beste Langzeitstabilität von Form II wurde durch die Verwendung eines PMMA-Bechers anstelle des üblichen Stahlbechers realisiert. In diesem Fall konnte der Umwandlungsbeginn zu Form I erst nach 110 Tagen beobachtet werden.

Die verzögerte Umwandlung metastabiler Verbindungen durch die Synthese im PMMA-Becher wurde bereits bei der PZA:MA Form II Cokristallbildung festgestellt. Möglicherweise führt die geringere Härte von PMMA im Vergleich zu Stahl und der damit reduzierte mechanische Energieeintrag zu einer geringeren Defektdichte im Kristallgitter von Form II, wodurch diese länger stabil bleibt. Dagegen spricht in gewisser Weise, dass unter den milden Bedingungen bei 30 Hz und der Verwendung von 9 mm Kugeln die Umwandlung zu Form I deutlich schneller abläuft. Dies ist möglicherweise auf eine differente Kugelbewegung und das Wirken anderer mechanischer Kräfte zurückzuführen.<sup>35, 94</sup> Die durch Rietveld-Verfeinerung ermittelten Kristallitgrößen befanden sich für alle Produkte im Bereich von circa 30 nm und zeigen somit keinen Einfluss des mechanischen Energieeintrags.

Eine alternative Erklärung für die geringere Stabilität von Form II aus dem Stahlbecher im Vergleich zu PMMA ist, dass im Stahlbecher Nukleationskeime von Form I gebildet werden, die die Kristallisation von Form I beschleunigen, mit XRD aber nicht nachgewiesen werden können. Der Einfluss von Nukleationskeimen (seeds) auf die Geschwindigkeit und Selektivität mechanochemischer Reaktionen konnte bereits gezeigt werden.<sup>272-274</sup> Eine eindeutige Erklärung für die beobachteten Stabilitätsunterschiede zu finden ist schwierig. Weitere

Untersuchungen unter kontrollierten Bedingungen müssen zeigen, ob die Ergebnisse reproduzierbar sind und allgemeinen Tendenzen folgen. Die Verfolgung der Langzeitstabilität von pharmazeutischen Wirkstoffen und ihren Verbindungen ist von praktischer Bedeutung, wird in der Forschung jedoch aufgrund der zeitintensiven Messungen nur selten betrachtet. Daher werden häufig sowohl die Temperatur als auch die Luftfeuchtigkeit drastisch erhöht.<sup>275</sup> Dies ermöglicht zwar Aussagen über die relative Stabilität von Polymorphen, jedoch nicht über deren Verhalten unter Standardbedingungen.

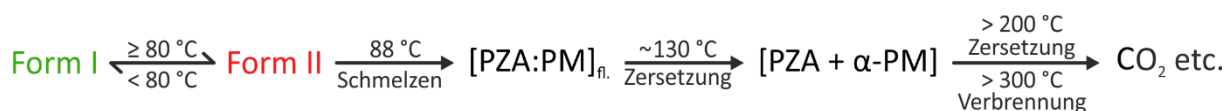
Für mechanochemische Synthesen lässt sich festhalten, dass die Verwendung eines weichen Bechermaterials wie PMMA die Stabilität von metastabilen Verbindungen verbessert. Der PZA:PM Form II Cokristall war dadurch über drei Monate stabil. XRD-Messungen zeigten eine Umwandlung zu Form I von 60 % nach 16 Monaten, wenn das Produkt in einer geschlossenen Glaskapillare gelagert wird. Im Vergleich dazu war der, aus Toluol erhaltene, Einkristall von Form II selbst nach zwei Jahren noch stabil. Die höhere Phasenreinheit und das Fehlen von Defekten im Einkristall könnte der Grund für die höhere Stabilität sein und damit als Anhaltspunkt für die Erklärung der Stabilitätsunterschiede zwischen den mechanochemischen Synthesen dienen. DTA-TG-Messungen der beiden Polymorphe zeigen ein ähnliches thermisches Verhalten (Abbildung 49).



**Abbildung 49:** DTA-TG-Messungen des Pyrazinamid:Pimelinsäure Cokristalls a) Form I und b) Form II. Der endotherme Schmelzvorgang ist an dem DTA-Signal (schwarz) bei 88 bzw. 89 °C zu erkennen. Das breite Signal um 130 °C entspricht vermutlich der Zersetzung des Cokristalls in die Ausgangsstoffe. Ab 200 °C beginnen diese sich weiter zu zersetzen, zu erkennen an dem entsprechenden Massenverlust in der thermogravimetrischen Kurve (rot) und um 300 °C erfolgt schließlich die Verbrennung. Die Einwaagen betrugen für a) 19.99 mg und b) 19.76 mg.

Ausgehend von Form I oder Form II wird ein Schmelzpunkt von 88-92 °C beobachtet. Die Breite des endothermen Schmelzsignals, insbesondere für Form II, könnte dafürsprechen, dass ein Phasengemisch vorliegt. Es wurde jedoch kein exothermes Ereignis vor dem Schmelzpunkt beobachtet, welches den Beginn einer Umwandlung andeuten würde. Nach dem Schmelzvorgang wird ein sehr breites DTA-Signal ohne Masseverlust um 130 °C beobachtet. XRD-Messungen nach dem Erhitzen von Form II in einem geschlossenen Glasvial deuten an, dass sich dabei um die Zersetzung des Cokristalls in die Ausgangsstoffe handelt.

(Abbildung A.18). Dabei konnte, in Übereinstimmung mit vorherigen kalorimetrischen Messungen, eine Umwandlung des bei Raumtemperatur stabilen *beta*-Polymorphs von Pimelinsäure zu der metastabilen *alpha*-Form festgestellt werden.<sup>276-277</sup> Bei einer Temperatur von circa 200 °C beginnen sich die Reaktanden weiter zu zersetzen, zu erkennen an dem entsprechenden Massenverlust in der thermogravimetrischen Kurve (rot). Ein starker exothermer Anstieg in der DTA-Kurve um 300 °C deutet eine Verbrennung an. Da die DTA-TG-Ergebnisse kein Anzeichen für die thermische Umwandlung bei beiden Polymorphe des PZA:PM (1:1) Cokristalls gezeigt haben, wurden zusätzliche Heizexperimente im Labor durchgeführt. Dafür wurden jeweils 300 mg von Form I und II ohne und mit Zugabe von 2 ml *n*-Oktan in einem geschlossenen 10 ml Glasvial im Ölbad erwärmt und täglich Proben für XRD-Messungen entnommen. Für den trockenen Form I Cokristall wurde selbst nach drei Tagen bei 75 °C keine Umwandlung im XRD beobachtet. Eine Erhöhung der Temperatur auf 80 °C führte hingegen zu einer vollständigen Umwandlung zu Form II. Diese wurde für den trockenen Feststoff nach drei Tagen und für den in *n*-Oktan suspendierten bereits nach einem Tag in den Pulverdiffraktogrammen detektiert (Abbildung A.19). Der Form II Cokristall war dagegen bei 80 °C unter beiden Bedingungen für mindestens sieben Tage stabil. Für das Erhitzen des trockenen Feststoffs wurde lediglich die Sublimation von Pyrazinamid in Form von feinen Nadeln sowie minimale Reflexintensitäten der *alpha*-Form von Pimelinsäure im XRD beobachtet (Abbildung A.19). Dies zeigt, dass die beginnende Zersetzung des Cokristalls in die Ausgangsstoffe nicht erst in der Schmelze, wie bereits anhand des DTA-Signals bei 130 °C vermutet, sondern bei längerem Erwärmen auch schon unterhalb des Schmelzpunktes stattfinden kann. Die Ergebnisse der Heizexperimente belegen, dass die PZA:PM Polymorphe Enantiotrope sind, da sie durch eine Änderung der Temperatur ineinander umgewandelt werden können. Während Form I unter Standardbedingungen und bis zu einer Temperatur von 75 °C die thermodynamisch stabile Modifikation und Form II metastabil ist, kehrt sich die Stabilität der Polymorphe ab einer Umwandlungstemperatur von circa 80 °C um und Form II ist die thermodynamisch stabilere Phase. Gründe, warum die DTA-TG-Messungen kein exothermes Ereignis gezeigt haben, könnten sein, dass bei der Umwandlung nur wenig Energie frei wird oder der Prozess von dem naheliegenden Schmelzvorgang bei 88 °C überlagert wird. Das thermische Verhalten des PZA:PM (1:1) Cokristalls ist in Abbildung 50 zusammengefasst.



**Abbildung 50:** Zusammenfassung des thermischen Verhaltens des PZA:PM (1:1) Cokristalls.

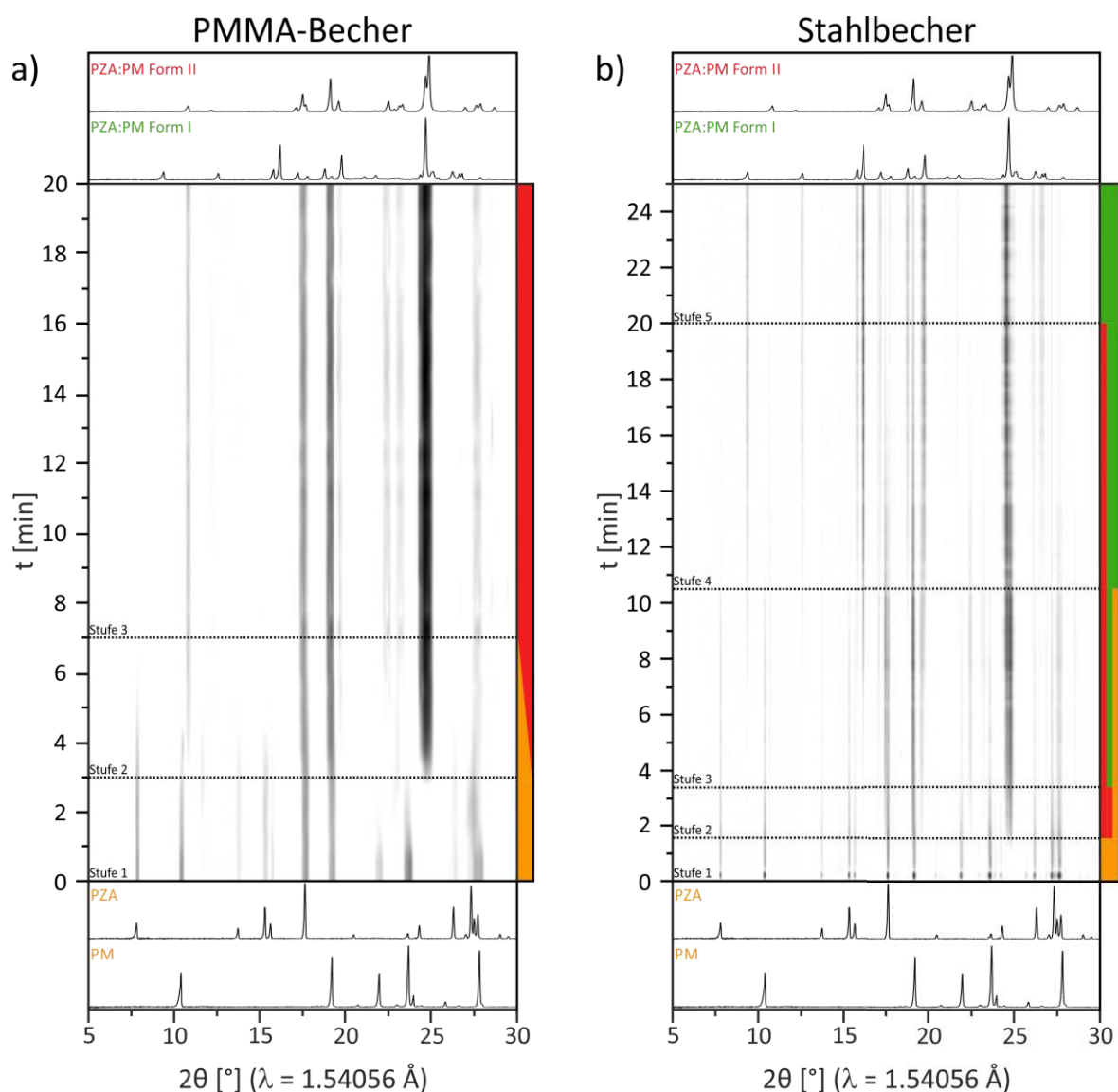
Die Beobachtung der thermischen Umwandlung von Pimelinsäure bei der Zersetzung des PZA:PM Cokristalls diente als Ausgangspunkt für folgende Überlegungen. Entgegen ursprünglicher Erwartungen<sup>132</sup> zeigen Cokristalle keine geringere Tendenz zum Polymorphismus als einzelne Komponenten.<sup>133-135</sup> Die Selektivität der Reaktion kann mechanochemisch durch die Art und Menge des Lösungsmittels,<sup>124, 131, 271, 278</sup> sowie den Zusatz

von Nukleationskeimen<sup>272, 274</sup> oder Polymeren<sup>279-280</sup> kontrolliert werden. Meines Wissens nach existiert bisher keine Studie, die einen Zusammenhang zwischen der Polymorphie des Ausgangsstoffes und des gebildeten Cokristalls für eine mechanochemische Reaktion betrachtet hat. Die Gruppe von Boldyreva konnte vor Kurzem zeigen, dass die mechanochemische Umwandlung der Polymorphie von Chlorpropamid unter anderem von der eingesetzten Modifikation abhängig ist.<sup>275</sup> Für die eigenen Untersuchungen wurde die bei Raumtemperatur stabile *beta*-Form von Pimelinsäure in einem geschlossenen Glasvial auf 80 °C erwärmt. XRD-Messungen zeigten bereits nach einem Tag eine fast vollständige Umwandlung in die metastabile *alpha*-Form. Diese wurde dann mit Pyrazinamid im Verhältnis von 1:1 bei 50 Hz ohne die Zugabe von Lösungsmittel vermahlen. Dadurch konnte ein neues Polymorph des PZA:PM Cokristalls rein erhalten werden. Diese Form III unterscheidet sich in den Pulverdiffraktogrammen deutlich von den bisher bekannten Polymorphen (Abbildung A.20). Damit wurde erstmalig der Nachweis erbracht, dass die Kristallstruktur des Ausgangsstoffes einen Einfluss auf die Polymorphie des gebildeten Cokristalls haben kann. Noch interessanter ist, dass durch die Verwendung eines metastabilen Polymorphs neuartige Verbindungen synthetisiert werden können, die ausgehend von der thermodynamisch stabileren Form, selbst durch eine Variation des Lösungsmittels, nicht zugänglich waren. Dies ermöglicht die Produktvielfalt von pharmazeutischen Cokristallen zu erhöhen und bereitet den Weg für weitere Grundlagenforschung. Die Form III des PZA:PM Cokristalls war bei einer Lagerung unter Standardbedingungen für mindestens drei Monate stabil. Dies zeigt, dass ein metastabiler Ausgangsstoff nicht zwangsläufig zu einem metastabilen Produkt führen muss. Bei der Wiederholung der Synthese von Form III, ausgehend von *alpha*-PM, wurde unter trockenen Bedingungen allerdings nur Form II und unter Zugabe von Ethanol Form I beobachtet, wie es auch schon für *beta*-PM der Fall war. Dieses nicht reproduzierbare Verhalten deutet an, dass die Kristallisation von Polymorphen sehr komplex ist und von vielen Faktoren abhängig sein kann.<sup>275</sup> Mechanistische Untersuchungen von Kristallisationsvorgängen können in diese Hinsicht entscheidend zu einem besseren Verständnis beitragen.

Der mechanochemische Bildungsweg für die PZA:PM Cokristallbildung wurde mit Hilfe von in situ XRD-Messungen verfolgt. Zuerst wurde die Umsetzung von PZA und PM (1:1) ohne Zugabe von Lösungsmittel bei einer Mahlfrequenz von 50 Hz mit einer 10 mm Stahlkugel und einer Gesamtmasse von 0.5 g untersucht. Diese Reaktionsbedingungen wurden gewählt, um die Synthese im PMMA-Becher mit der im Stahlbecher zu vergleichen. Denn mit Hilfe eines neuartigen in situ Aufbaus an der MS beamline X04SA (PSI, Schweiz)<sup>243</sup> war es erstmals möglich die Bildung eines Cokristalls im Stahlbecher zeitaufgelöst zu verfolgen. Der dafür verwendete Stahlbecher unterscheidet sich von dem hier verwendeten nicht nur im Volumen (8 ml gegenüber 10 ml), sondern vor allem in der Art und Weise, wie die beiden Becherhälften verbunden sind. So befindet sich um den eigentlichen Becher ein offener Metallring, der durch einen Film aus Kapton® abgedichtet wird. Die Beschleunigung des Mahlbechers ist zunächst vergleichbar zu der hier verwendeten Vibrationsmühle (Pulverisette 23, Fritsch).

Allerdings erfolgt zusätzlich zu der vertikalen auch eine Rotationsbewegung des Bechers, wodurch ein Teil des Pulvers beim Mahlen aufgrund der Zentrifugalkräfte das eigentliche Becherinnere verlässt und dadurch mittels Synchrotron-Röntgenbeugung charakterisiert werden kann.<sup>281</sup> Aufgrund der geringen Röntgenabsorption von Kapton® sind dadurch in situ XRD-Messungen mit einer höheren Winkel- und einer geringeren Zeitauflösung möglich,<sup>281</sup> wodurch selbst komplexe Phasenübergänge verfolgt werden können.<sup>282</sup> Für die Bildung des PZA:PM Cokristalls ohne Zugabe von Lösungsmittel konnten Unterschiede im Reaktionsverlauf zwischen der Synthese im PMMA- und Stahlbecher beobachtet werden (Abbildung 51). Im PMMA-Becher beginnt nach circa 3 min die direkte Umwandlung der Edukte zu dem PZA:PM Form II Cokristall (Abbildung 51a, Stufe 2). Dies ist in den Pulverdiffraktogrammen am besten anhand des Doppelreflexes von Form II bei  $2\theta = 24.7^\circ$  und  $24.9^\circ$  erkennbar. Nach weiteren 4 min Mahlen sind die Reflexe der Edukte von PZA bei  $7.7^\circ$  und PM bei  $10.3^\circ$  vollständig verschwunden und die Form II liegt rein vor (Stufe 3). Im Stahlbecher beginnt die Umwandlung der Edukte zu Form II, vermutlich aufgrund des höheren Energieeintrages im Vergleich zu dem PMMA-Becher, bereits nach 1.5 min. Dies ist an den Reflexen von Form II bei  $22.5^\circ$  und  $24.9^\circ$  zu erkennen (Abbildung 51b, Stufe 2). Nach weiteren 2 min Mahlen kann dann aber die Bildung von Form I, anhand des Reflexes bei  $16.1^\circ$ , beobachtet werden (Stufe 3). Zu diesem Zeitpunkt liegt ein Gemisch aus Form I, II und den Edukten vor. Die vollständige Umsetzung letzterer kann erst nach 10.5 min an dem Verschwinden der Reflexe von PZA bei  $7.7^\circ$  und PM bei  $10.3^\circ$  festgestellt werden (Stufe 4). Ein Grund für das längere Vorliegen der Edukte im Stahlbecher könnte konstruktionsbedingt sein, da durch die Rotationsbewegung sich immer ein Teil des Pulvers am äußeren Rand befindet, wo keine Kollision mit den Kugeln und somit keine Umsetzung stattfinden kann. Nach insgesamt 20 min hat sich die metastabile Form II vollständig in die thermodynamisch stabilere Form I umgewandelt, da der Reflex von Form II bei  $22.5^\circ$  verschwunden ist. Die mechanochemische Cokristallbildung von Pyrazinamid mit Pimelinsäure im Stahlbecher befolgt somit die Ostwald'sche Stufenregel. Die Umwandlung von Form II zu Form I beim Mahlen widerspricht den vorherigen Laborsynthesen, bei denen im Stahlbecher zunächst immer nur Form II erhalten wurde. Dies zeigt, dass die Unterschiede im Reaktionsverlauf für die in situ Untersuchungen nicht allein auf einem geringeren mechanischen Energieeintrag im PMMA-Becher basieren. Vermutlich tragen auch die andere Bechergeometrie und vor allem die Rotation des Bechers dazu bei, dass während des Mahlens andere mechanische Kräfte wirken als bei der sonst verwendeten Kugelmühle. Die Gruppe um Boldyreva konnte bereits zeigen, dass die Art der mechanischen Einwirkung einen großen Einfluss auf Selektivität einer mechanochemischen Reaktion haben kann.<sup>35, 275</sup> Für den PZA:PM Cokristall konnte die Abhängigkeit der Stabilität von Form II von Mahlparametern schon demonstriert werden (Abbildung 48 und A.17).



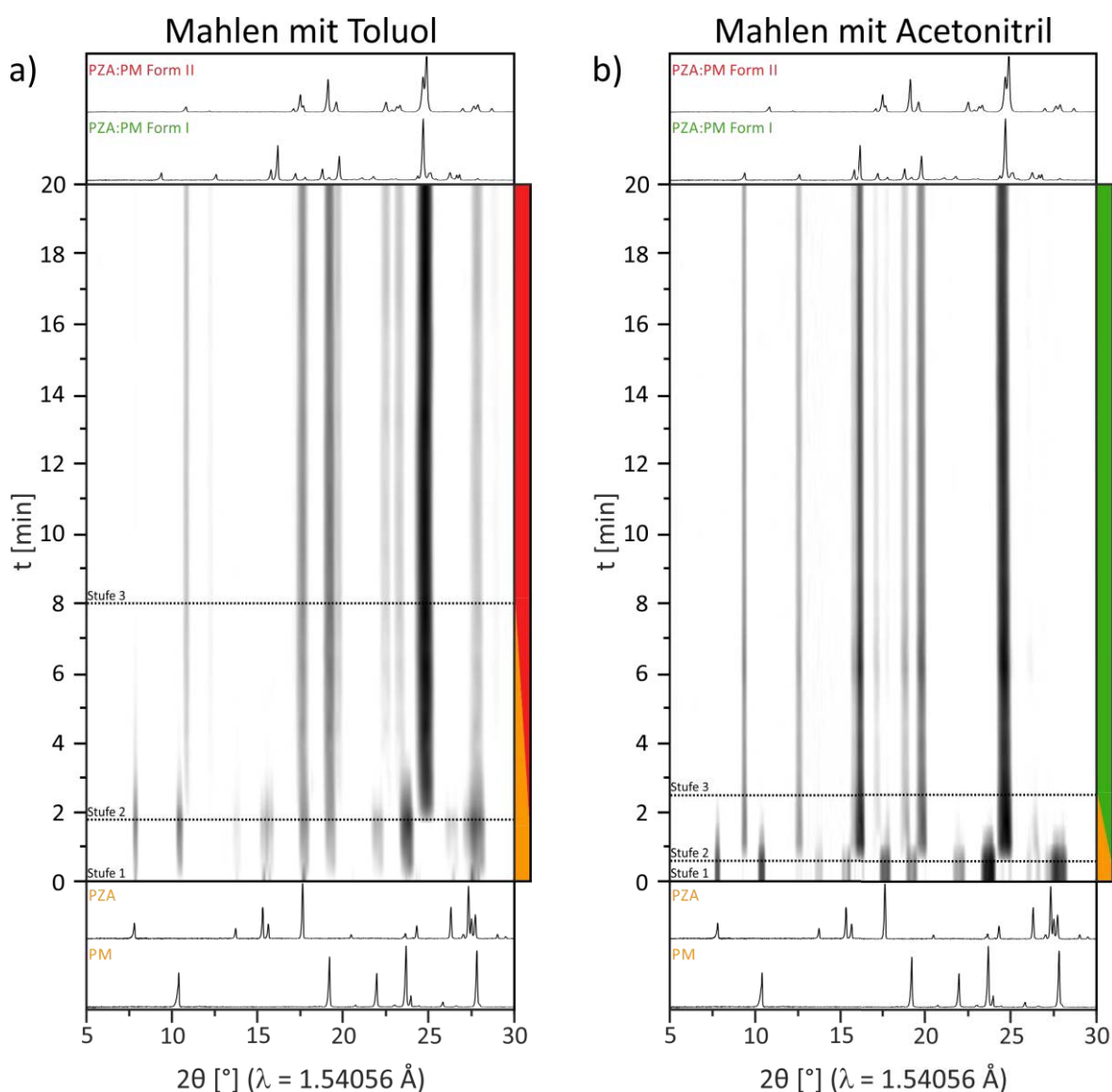


**Abbildung 51:** Zeitlicher Verlauf der in situ XRD-Messungen für das trockene Vermahlen von Pyrazinamid und Pimelinsäure (1:1) bei 50 Hz mit einer 10 mm Stahlkugel und einer Gesamtmasse von 0.5 g im a) PMMA-Becher und b) Stahlbecher. Die Messungen im Stahlbecher wurden an der MS beamline X04SA (PSI, Schweiz)<sup>243</sup> in einem Intervall von 10 s durchgeführt.<sup>281</sup> Im PMMA-Becher verläuft die Reaktion direkt von den Edukten (orange) zu dem Form II Cokristall (rot). Im Stahlbecher wird ebenfalls zuerst Form II gebildet, welche sich dann aber in die thermodynamische stabilere Form I (grün) umwandelt. Der Form II Cokristall liegt im Stahlbecher zu keinem Zeitpunkt rein vor, sondern immer in einem Gemisch mit den Edukten, Form I oder beiden.

Als nächstes wurde die mechanochemische Bildung des PZA:PM Cokristalls unter LAG-Bedingungen mit Hilfe von in situ XRD-Messungen im PMMA-Becher untersucht (Abbildung 52). Dafür wurden PZA und PM (1:1) mit einer Gesamtmasse von 1 g bei 50 Hz für 20 min unter Zugabe von Toluol und Acetonitril vermahlen. Dabei wurde in Übereinstimmung mit den Laborsynthesen mit unpolaren Lösungsmitteln die Bildung von Form II und mit polaren Lösungsmitteln die Bildung von Form I beobachtet. Die in situ XRD-Messungen zeigen in beiden Fällen einen direkten Verlauf der Edukte zu dem entsprechenden Cokristall. In Gegenwart von Toluol können erste Produktreflexe von Form II nach circa 2 min in den



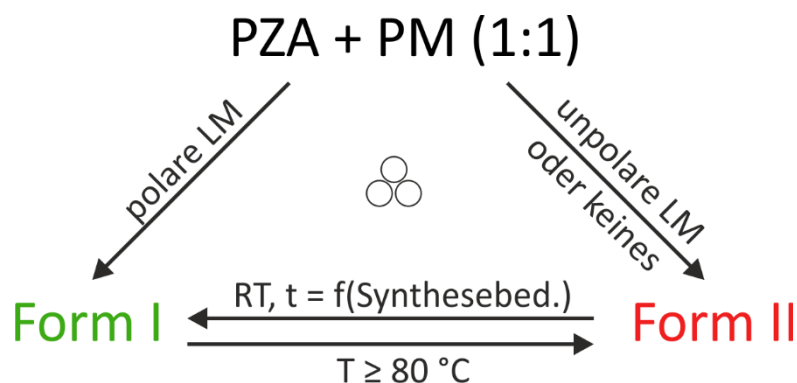
Pulverdiffraktogrammen bei  $2\theta = 24.7^\circ$  und  $24.9^\circ$  beobachtet werden (Abbildung 52a, Stufe 2). Nach insgesamt 8 min ist der (200)-Reflex von PZA bei  $7.7^\circ$  vollständig verschwunden und der PZA:PM Form II Cokristall liegt rein vor (Stufe 3). Unter Zugabe von Acetonitril kann bereits nach 30 s die Bildung von Form I anhand der Reflexe bei  $9.3^\circ$ ,  $12.5^\circ$ ,  $16.1^\circ$  und  $24.7^\circ$  in den Pulverdiffraktogrammen detektiert werden (Abbildung 52b, Stufe 2). Nach weiteren 2 min Mahlen bei 50 Hz ist der Reflex von PZA bei  $7.7^\circ$  verschwunden und der Form I Cokristall liegt rein vor (Stufe 3).



**Abbildung 52:** Zeitlicher Verlauf der in situ XRD-Messungen für das lösungsvermittelte Vermahlen von Pyrazinamid und Pimelinsäure (1:1) bei 50 Hz mit a) Toluol und b) Acetonitril. Für unpolare Lösungsmittel wie Toluol verläuft die Reaktion direkt von den Edukten (orange) zu dem Form II Cokristall (rot), während mit polaren Lösungsmitteln wie Acetonitril direkt Form I (grün) erhalten wird.

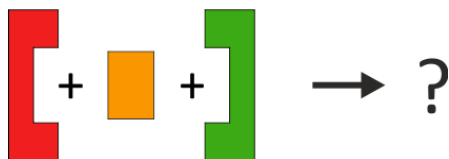
Das Produkt einer mechanochemischen Reaktion kann durch die Wahl des Lösungsmittels beeinflusst werden. Für den neusynthetisierten PZA:PM (1:1) Cokristall führt die Zugabe von polaren Lösungsmitteln zu Form I, während unpolare Lösungsmittel und ein trockener Mahlprozess Form II liefern. In situ XRD-Untersuchungen im PMMA-Becher konnten zeigen,

dass die mechanochemische Cokristallbildung direkt von den Edukten zu dem entsprechenden Polymorph verläuft. Unter Standardbedingungen ist Form II metastabil und wandelt sich langsam in die thermodynamisch stabilere Form I um. Untersuchungen der Langzeitstabilität deuten an, dass der Beginn der Umwandlung und die Umwandlungsgeschwindigkeit von Form II zu Form I im Festkörper von den Synthesebedingungen abhängig sind. Die größte Stabilitätsverbesserung wurde, wie auch schon für PZA:MA Form II, durch die Verwendung eines PMMA- anstelle des Stahlbechers erzielt. Die Wiederholbarkeit dieses Phänomens lässt eine tiefergreifende Erklärung vermuten, die weiterer Erforschung bedarf. Ein möglicher Grund könnte sein, dass im Stahlbecher Nukleationskeime von Form I gebildet werden, die die Umwandlung in das stabilere Polymorph beschleunigen.<sup>273</sup> Ein zweiter Grund könnte sein, dass beim Mahlen im Stahlbecher andere mechanische Kräfte wirken als in dem weichen Polymerbecher. Ein Indiz dafür ist die Bildung von Form I während der in situ XRD-Messungen im Stahlbecher am PSI. Die höhere Stabilität des Einkristalls von Form II im Vergleich zum Pulver zeigt, dass beim Mahlen vermutlich mehr Defekte im Kristallgitter erzeugt werden, die für die Umwandlung verantwortlich sind. Heizexperimente belegen, dass die Stabilität von Form II außerdem temperaturabhängig ist. Ab einer Temperatur von 80 °C erfolgt die Umwandlung von Form I zu Form II und diese ist thermodynamisch stabil. Dadurch ist bewiesen, dass es sich bei den Polymorphen des PZA:PM Cokristalls um Enantiotrope handelt. Längeres Erwärmen des Cokristall bei dieser Temperatur oder das einmalige Erhitzen auf über 130 °C führt schließlich zur Zersetzung des Cokristalls in die Ausgangsstoffe. Dabei wurde die Umwandlung von *beta*-PM in die metastabile *alpha*-Form beobachtet. Ausgehend von dieser konnte ein weiteres Polymorph (Form III) des PZA:PM Cokristalls erhalten werden. Dies ist der erste experimentelle Beweis, dass die Polymorphie des Edukts einen Einfluss auf die Form des gebildeten Cokristalls haben kann. Die Ergebnisse des PZA:PM Cokristalls sind noch einmal schematisch in Abbildung 53 zusammengefasst.



**Abbildung 53:** Schematische Zusammenfassung der Synthese und Umwandlung der PZA:PM (1:1) Cokristalle Form I und II. Die Selektivität der Cokristallbildung wird von der Polarität des Lösungsmittels (LM) beeinflusst. Die Umwandlung der Polymorphe ineinander ist von der Temperatur und den Synthesebedingungen bei Raumtemperatur (RT) abhängig.

## 4.2 Stabilitätsuntersuchungen mittels mechanochemischer Konkurrenzreaktionen

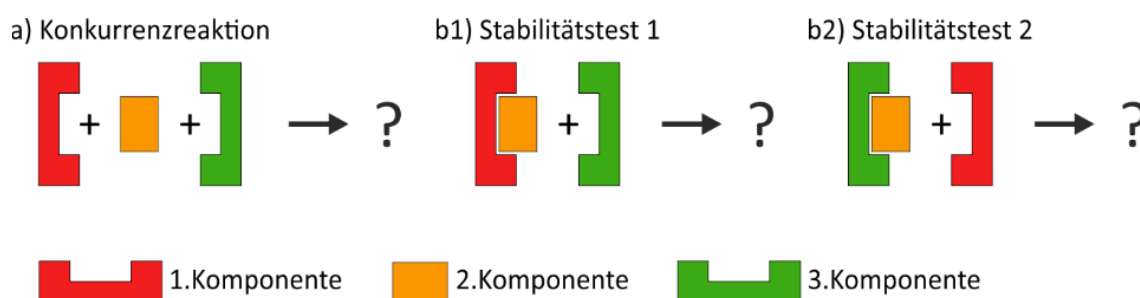


### Kurzzusammenfassung

- Konkurrenzreaktionen von PZA mit den Dicarbonsäuren OA bis GR (C2-C5) und einem weiteren Akzeptor zur Bestimmung der relativen Stabilität der Cokristalle.
- Abnahme der Cokristallstabilität mit sinkender Basenstärke des Protonenakzeptors
- Cokristalle von Isonicotinamid:Dicarbonsäure (2:1) werden bevorzugt gebildet.
- Welcher Cokristall gebildet wird, hängt auch von der eingesetzten Stöchiometrie ab.
- Neue Cokristalle von Isonicotinamid mit Oxalsäure (1:1) und (2:1) und Malonsäure (1:1), sowie der NA:MA (1:1) Cokristall während Konkurrenzreaktion entdeckt und rein isoliert.
- Kristallstrukturaufklärung der IA:MA und NA:MA (1:1) Cokristalle aus PXRD-Daten.
- In situ XRD-Messungen der IA:MA (1:1) Cokristallbildung im PMMA- und Stahlbecher zeigen Reaktionsverlauf über ein unbekanntes, metastabiles Polymorph des Cokristalls.
- PZA-Cokristalle mit den Dicarbonsäuren sind gegenüber Isoniazid nicht stabil
- Neue Cokristalle von Isoniazid mit Oxalsäure und Malonsäure (1:1) wurden rein isoliert.

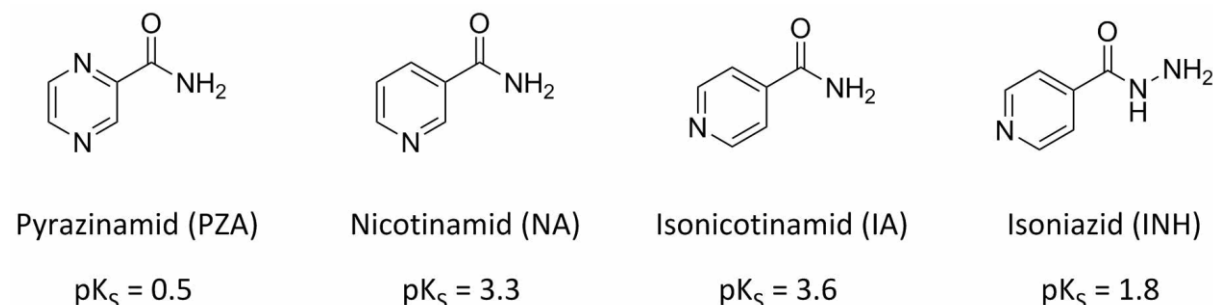
Die bisherigen in situ Untersuchungen haben einen realistischen Einblick in die mechanochemische Bildung von Cokristallen ermöglicht und damit entscheidend zur Aufklärung des zeitlichen Ablaufs von Mahlreaktionen beigetragen. Es konnte gezeigt werden, dass die Produktselektivität durch die Wahl des Lösungsmittels, die Mahldauer, das Ausgangsmaterial und zum Teil durch andere Mahlparameter kontrolliert werden kann. Insofern mehrere Produktphasen während der Reaktion beobachtet werden, erfolgt die Umsetzung, in Übereinstimmung mit der Ostwald'schen Stufenregel,<sup>268</sup> von der instabileren zur thermodynamisch stabileren Modifikation. Die relative Stabilität von Polymorphen lässt sich zum Teil aus ihren Schmelzpunkten ablesen. Zur Bestimmung der thermodynamisch stabileren Form werden standardmäßig aber Suspensionsversuche durchgeführt. Die Untersuchung eines isolierten binären Cokristalls und seinen Polymorphen stellt den einfachsten Fall dar. In der Praxis werden Wirkstoffe üblicherweise mit zusätzlichen Stabilisatoren und Hilfsstoffen in einer Formulierung vermarktet.<sup>283</sup> Dahingehend wäre es interessant die Stabilität und Bildung eines Cokristalls in Gegenwart von anderen Reaktanden vorhersagen zu können. Computerunterstützte Berechnungen, vor allem für komplexere Moleküle, sind noch nicht immer in der Lage das Produkt einer Cokristallisation richtig zu

prognostizieren.<sup>168-170</sup> Die statistische Auswertung der relativen Häufigkeit von Synthonen, die Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden, basierend auf allen in der CSD publizierten Kristallstrukturen bietet einen guten Ausgangspunkt für die Abschätzung von Stabilitäten. Praktisch können diese in Modellreaktionen überprüft werden, indem unterschiedliche funktionellen Gruppen innerhalb eines Donormoleküls um einen geeigneten Akzeptor konkurrieren.<sup>171, 284</sup> Alternativ können auch Mehrkomponentenreaktionen mit mindestens zwei Donoren oder Akzeptoren und einem dritten Reaktanden durchgeführt werden. M.R. Caira war der erste, der diese Art von Konkurrenzreaktionen mechanochemisch untersucht hat, als er das Antibiotikum Sulfadimidin (SD) in einer Eintopfreaktion mit 2-Hydroxybenzoesäure (SA) und 2-Aminobenzoessäure (AA) umsetzte und dabei den Cokristall SD:AA (1:1) erhielt. Des Weiteren konnte er zeigen, dass der Cokristall SD:AA gegenüber SA stabil ist, der Cokristall SD:SA (1:1) beim Vermahlen mit 2-Aminobenzoessäure jedoch in den stabileren SD:AA Cokristall umgewandelt wird. Eine allgemeine schematische Darstellung einer Konkurrenzreaktion und der Stabilitätstests von drei Komponenten ist in Abbildung 54 gezeigt.



**Abbildung 54:** Schematische Darstellung der durchgeführten Konkurrenzreaktionen und Stabilitätstests

Nach dem Vorbild von Caira wurden Konkurrenzreaktionen mit Pyrazinamid und drei weiteren strukturell ähnlichen Verbindungen Nicotinamid (NA), Isonicotinamid (IA) und Isoniazid (INH) durchgeführt (Abbildung 55).



**Abbildung 55:** Molekülstrukturen und pK<sub>s</sub>-Werte, der für die Konkurrenzreaktionen verwendeten Protonenakzeptoren.

Die ähnlichen Molekülgrößen und die Art der funktionellen Gruppen ermöglicht eine gute Vergleichbarkeit der Tendenz zur Cokristallbildung. Nicotinamid und Isonicotinamid bilden

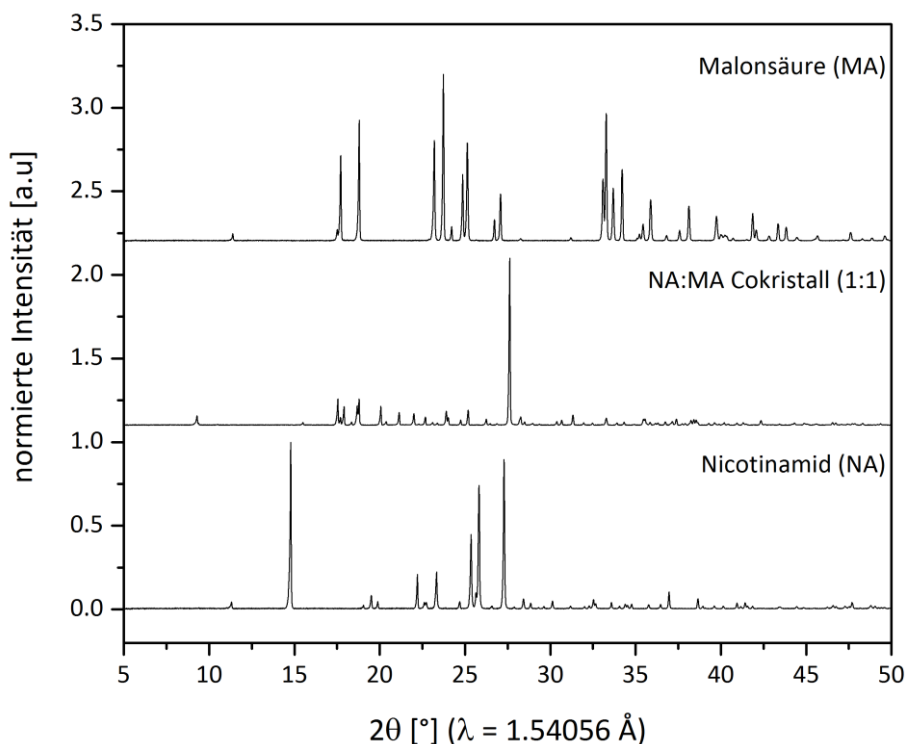
eine Vielzahl von Cokristallen und werden aufgrund ihrer guten Löslichkeit häufig als Coformer eingesetzt. Isoniazid hingegen wurde ausgewählt, da es mit PZA in einer Kombinationstherapie gegen Tuberkulose eingesetzt wird.<sup>285</sup> Die Fragestellung war daher, ob die bisher synthetisierten Cokristalle von PZA mit den Dicarbonsäuren OA, MA, SS und GR gegenüber INH stabil sind und welcher Cokristall in den Konkurrenzreaktionen bevorzugt gebildet wird. Die Voraussetzung, dass alle Verbindungen Cokristalle mit den getesteten Dicarbonsäuren bilden, ist erfüllt. In den Cokristallen dominieren die OH...N Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Carboxylgruppe der Dicarbonsäure und dem aromatischen Stickstoffatom der Amide und INH. Dadurch sind die Cokristalle besser vergleichbar und der Einfluss anderer Wasserstoffbrückenbindungen ist verringert, da das OH...N -Synthon das stabilste, von den im Cokristall vorliegenden ist.

Für die Konkurrenzreaktionen wurde Pyrazinamid mit einem weiteren Akzeptor und einer der Dicarbonsäuren (OA bis GR) im Verhältnis von 1:1:1 bei 50 Hz für 20 min ohne die Zugabe von Lösungsmittel vermahlen. Das trockene Pulver wurde anschließend mittels XRD gemessen und die erhaltenen Pulverdiffraktogramme mit denen der Edukte und möglicher Reaktionsprodukte verglichen.

#### 4.2.1 Konkurrenzreaktionen von Pyrazinamid mit Nicotinamid

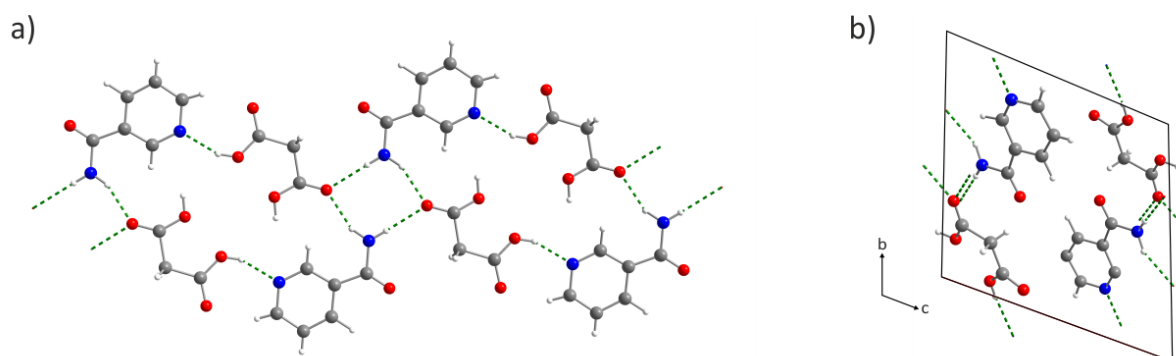
Bei der Konkurrenzreaktion von PZA und NA mit Oxalsäure wird die Verbindung NA:OA (1:1) gebildet.<sup>286</sup> Da Oxalsäure mit Nicotinamid ein Salz bildet, ist dieses aufgrund der höheren Gitterenergie gegenüber dem Cokristall mit PZA thermodynamisch bevorzugt. Mit Malonsäure und Glutarsäure wird ebenfalls der 1:1 Cokristall mit Nicotinamid gebildet. Die höhere Stabilität der NA-Cokristalle gegenüber PZA kann mit der Regel von Etter<sup>158</sup> erklärt werden. Diese besagt, dass der beste Wasserstoffbrückenakzeptor zuerst Wasserstoffbrückenbindungen mit dem besten Wasserstoffbrückendonator ausbildet. Der beste Donor ist in jedem Fall die Dicarbonsäure und der beste Akzeptor das aromatische Stickstoffatom. Daher wird wie eben erwähnt bevorzugt das OH...N -Synthon gebildet. Dies ist zwar auch für den PZA:MA Cokristall Form I der Fall, Nicotinamid ( $pK_s = 3.3$ ) ist allerdings deutlich basischer als PZA ( $pK_s = 0.5$ ) und somit auch ein stärkerer Protonenakzeptor. Daraus resultiert die bevorzugte Bildung und höhere Stabilität der Cokristalle mit NA gegenüber denen mit Pyrazinamid. Die Konkurrenzreaktion mit Bernsteinsäure zeigt jedoch, dass die Ergebnisse stark von der Stöchiometrie der Reaktanden abhängig sein können. So wird bei einem Verhältnis von PZA:SS:NA von 1:1:1 ein Gemisch der Cokristalle PZA:SS (2:1) und NA:SS (1:1) erhalten. In der richtigen Stöchiometrie für die gleichberechtigte Bildung beider Cokristalle von (2:1:1) wird ebenfalls ein Gemisch beobachtet. Bei einem Verhältnis von 2:1:2 wird hingegen nur der NA:SS (1:1) Cokristall gebildet. Dies deutet darauf hin, dass mit einem Überschuss Nicotinamid das Gleichgewicht der Reaktion in Richtung des stabileren Cokristalls verschoben wird. Die mechanochemische Synthese der Cokristalle NA:SS (1:1) und NA:MA (1:1) wurde bereits zuvor beschrieben, allerdings ohne einen Strukturvorschlag.<sup>287</sup> Ein Vergleich der Pulverdiffraktogramme zeigt, dass der NA:MA (1:1) Cokristall mit der

literaturbekannten Verbindung übereinstimmt und dass dieser rein erhalten wurde (Abbildung 56).



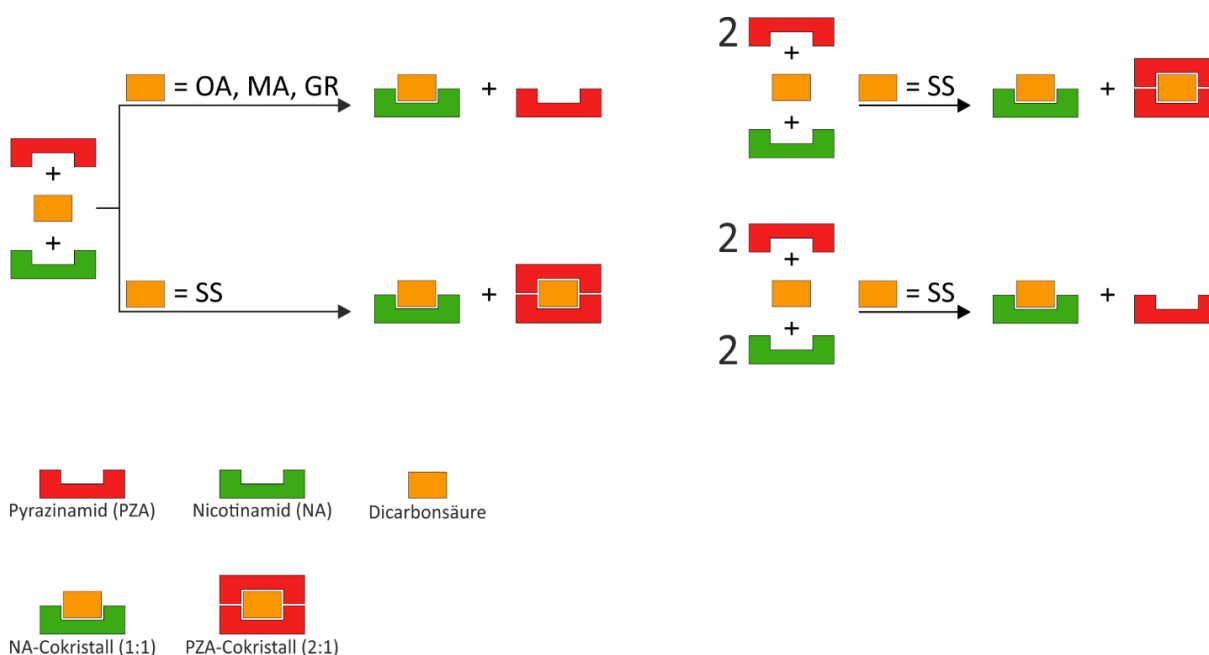
**Abbildung 56:** Röntgenpulverdiffraktogramme des NA:MA Cokristalls (1:1) und der verwendeten Edukte Nicotinamid (NA) und Malonsäure (MA).

Mit Hilfe von hochaufgelösten Synchrotron-XRD-Messungen war es erstmals möglich die Kristallstruktur aus Pulverdaten zu lösen. Die anschließende Rietveld-Verfeinerung zeigt bis auf den (122), den intensivsten Reflex eine gute Übereinstimmung zwischen dem berechneten und gemessenen Pulverdiffraktogramm (Abbildung A.21). Die Kristalldaten und die Werte der Verfeinerung sind in Tabelle A.1 dargestellt. Der NA:MA (1:1) Cokristall kristallisiert in der triklinen Raumgruppe  $P\bar{1}$ . Der Cokristall besteht aus tetrameren Einheiten, in denen Malonsäure ein Heterosynthon mit Nicotinamid via  $O-H\cdots N$  ( $d_{D\cdots A} = 2.735 \text{ Å}$ ) Wechselwirkungen ausbildet. Die Amidgruppe von NA verbrückt zwei dieser Einheiten über  $N-H\cdots O$  Wasserstoffbrückenbindungen ( $d_{D\cdots A} = 2.873 \text{ Å}$ ) mit dem Carbonylsauerstoff der zweiten Carboxylgruppe von MA, wodurch ein geschlossenes Tetramer entsteht (Abbildung 57a). Diese tetrameren Einheiten werden über ein rhombisches  $R_2^2(8)$ -Synthon via  $N-H\cdots O$  Wechselwirkungen ( $d_{D\cdots A} = 2.920 \text{ Å}$ ) zu einer unendlichen Schicht verknüpft. Diese Schicht verläuft wiederum parallel zu weiteren Schichten entlang der (122)-Ebene. In der Elementarzelle liegen jeweils zwei Einheiten von Nicotinamid und Malonsäure vor (Abbildung 57b).



**Abbildung 57:** a) Strukturmotiv und b) Kristallstruktur des Nicotinamid:Malonsäure (NA:MA) 1:1 Cokristalls, Sicht entlang der a-Achse. Wasserstoffbrückenbindungen sind durch grün gestrichelte Linien gekennzeichnet.

Die Ergebnisse der Konkurrenzreaktionen zwischen Pyrazinamid und Nicotinamid sind schematisch in Abbildung 58 zusammengefasst.

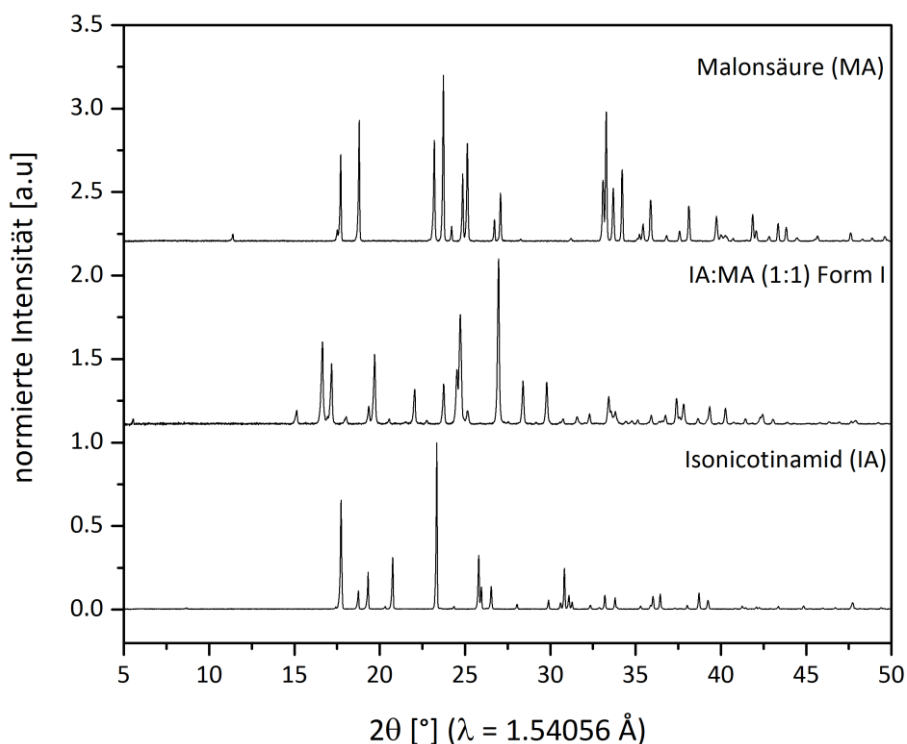


**Abbildung 58:** Schematische Darstellung der Ergebnisse der Konkurrenzreaktionen zwischen Pyrazinamid (rot) und Nicotinamid (grün) mit den Dicarbonsäuren (orange) Oxalsäure (OA), Malonsäure (MA), Bernsteinsäure (SS) und Glutarsäure (GR).

#### 4.2.2 Konkurrenzreaktionen von Pyrazinamid mit Isonicotinamid

Bei dem äquimolaren Mahlen von PZA mit IA und Oxalsäure wurden nach 20 min hauptsächlich Reflexe von Pyrazinamid im XRD beobachtet. Die übrigen Reflexe konnten keiner bekannten Phase, weder Edukten noch den bekannten Cokristallen IA:OA (2:1) Form I und II zugeordnet werden.<sup>288-289</sup> Zur Aufklärung wurde daher Isonicotinamid mit wasserfreier Oxalsäure im Verhältnis von 1:1 und 2:1 ohne Zugabe von Lösungsmittel vermahlen. Dabei konnte zwei neue Cokristalle rein isoliert werden. Die anschließend XRD-Messungen zeigten, dass es sich um den 1:1 Cokristall IA:OA und ein Polymorph der bekannten IA:OA (2:1)

Cokristalle handelt (Abbildung A.22). Ein Vergleich der Pulverdiffraktogramme der neuen Verbindungen mit dem Ergebnis der Konkurrenzreaktion ergab jedoch keine Übereinstimmung, sodass weiterhin ungeklärt bleibt, welche kristalline Phase neben PZA vorliegt. Mit Malonsäure als Coformer wurde bei der Konkurrenzreaktion zwischen PZA und IA im XRD wiederum nur Pyrazinamid und eine unbekannte Phase beobachtet. Zum Vergleich wurde Isonicotinamid mit Malonsäure (1:1) ohne Zugabe von Lösungsmittel vermahlen, wobei ein neuer Cokristall IA:MA (1:1) Form I erhalten wurde (Abbildung 59)

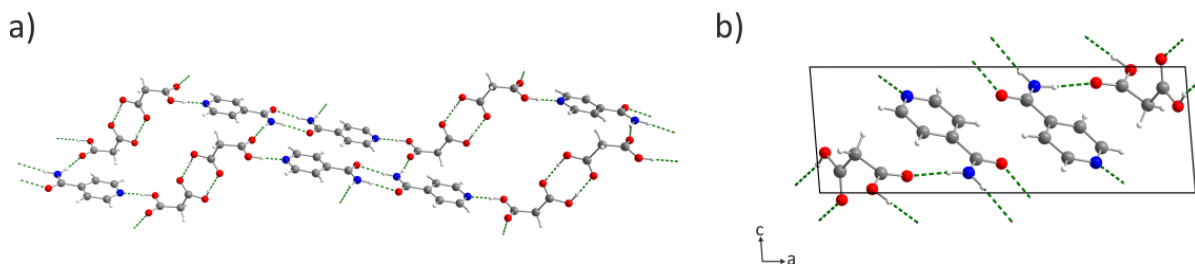


**Abbildung 59:** Röntgenpulverdiffraktogramme des IA:MA (1:1) Cokristalls Form I und der verwendeten Edukte Isonicotinamid (IA) und Malonsäure (MA).

Die Kristallstruktur des Isonicotinamid:Malonsäure (1:1) Cokristalls Form I konnte mit DASH<sup>247</sup> aus Pulverdaten gelöst werden. Die anschließende Rietveld-Verfeinerung zeigt eine gute Übereinstimmung zwischen dem berechneten und gemessenen Pulverdiffraktogramm (Abbildung A.23). Die Kristalldaten und die Werte der Verfeinerung sind in Tabelle A.2 dargestellt. Der IA:MA Cokristall kristallisiert in der triklinen Raumgruppe  $P\bar{1}$ . In der Elementarzelle liegen jeweils zwei Einheiten von beiden Molekülen vor (Abbildung 60b). Der Cokristall besteht aus unendlichen Zickzackketten, die über intermolekulare N-H $\cdots$ O ( $d_{D\cdots A} = 2.996$  Å) Wasserstoffbrückenbindungen zu Schichten quervernetzt sind, welche parallel zu weiteren Schichten verlaufen (Abbildung 60a). Innerhalb einer Kette liegt ein  $R_2^2(8)$ -Homosynthon zwischen den Amidgruppen zweier IA-Moleküle vor (N-H $\cdots$ O,  $d_{D\cdots A} = 2.921$  Å), die ebenfalls an der Quervernetzung beteiligt sind. Außerdem bildet Isonicotinamid mit Malonsäure ein Heterosynthon via O-H $\cdots$ N ( $d_{D\cdots A} = 2.555$  Å) Wechselwirkungen. Die Carboxylgruppe von MA, die nicht an der Quervernetzung beteiligt ist, bildet ein Homosynthon mit einem zweiten Malonsäuremolekül über O-H $\cdots$ O ( $d_{D\cdots A} = 2.655$  Å)

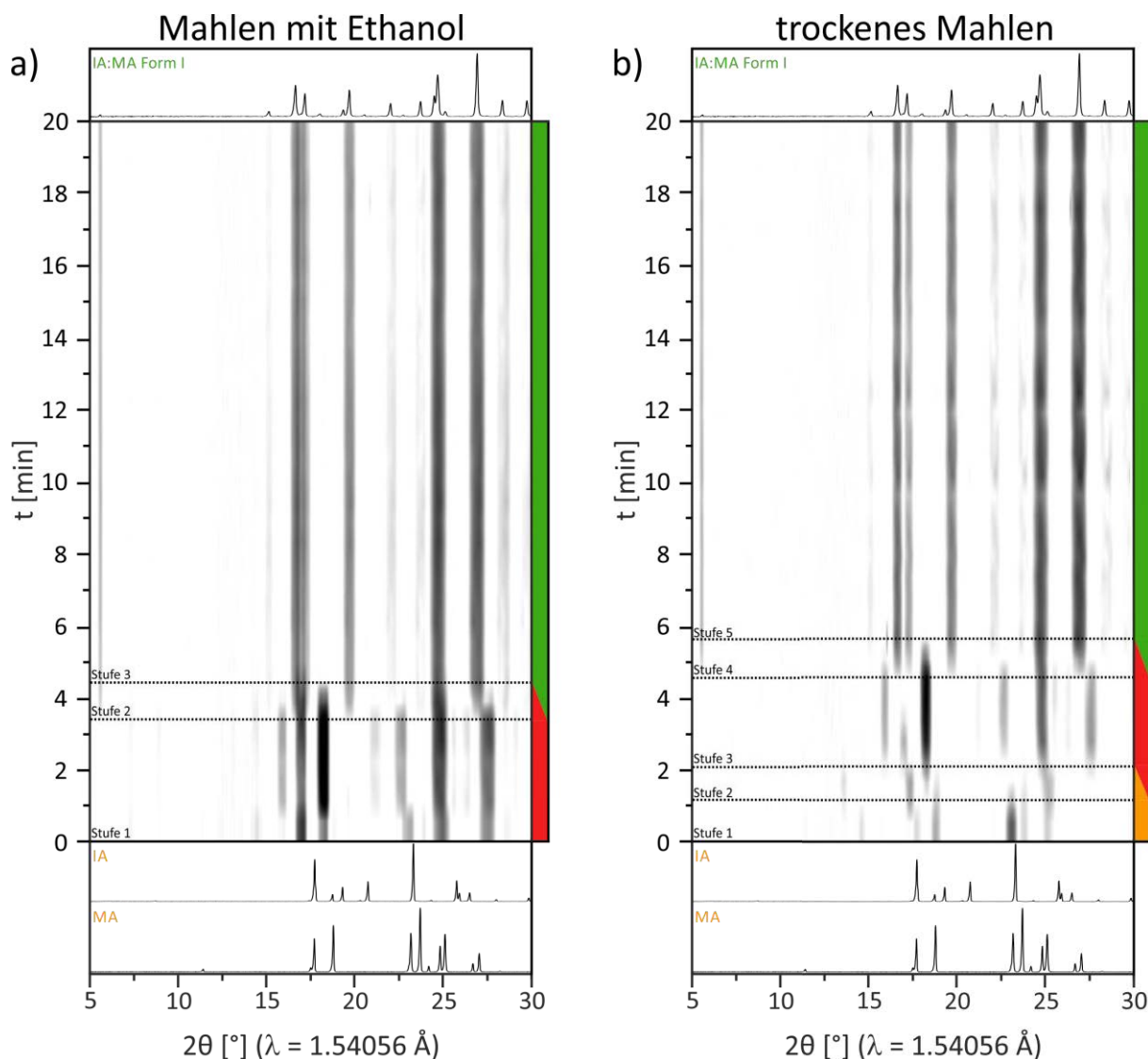


Wasserstoffbrückenbindungen. Aufgrund der verdrehten Konformation von Malonsäure kommt es schließlich zu der Bildung von Zickzackketten.



**Abbildung 60:** a) Strukturmotiv und b) Kristallstruktur des Isonicotinamid:Malonsäure (IA:MA) 1:1 Cokristalls, Sicht entlang der b-Achse. Wasserstoffbrückenbindungen sind durch grün gestrichelte Linien gekennzeichnet.

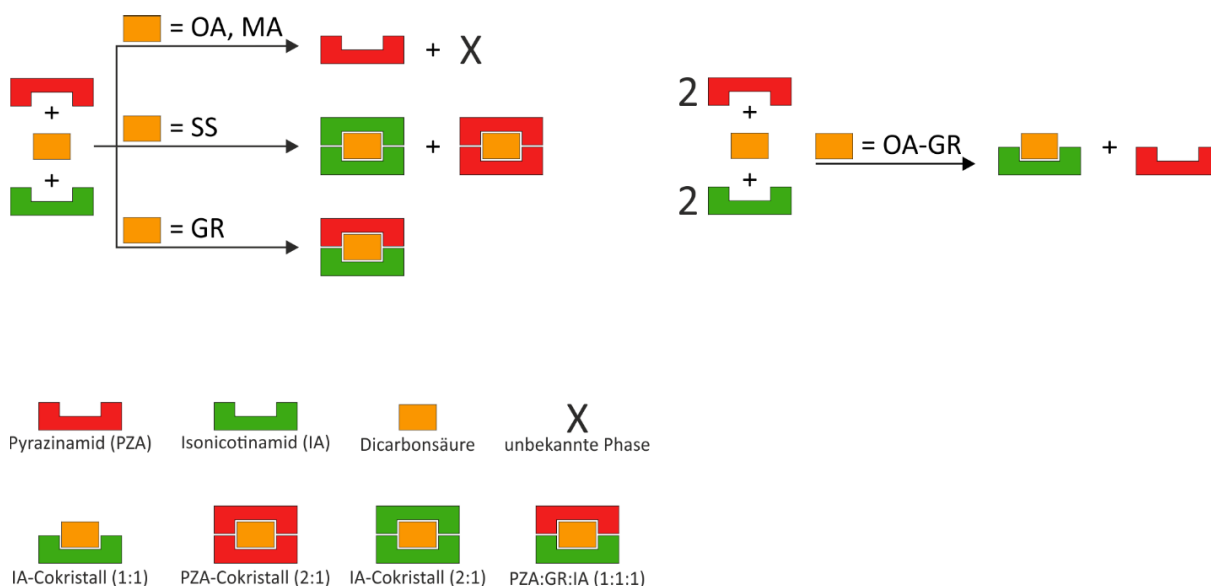
Die mechanochemische Reaktion von Isonicotinamid mit Malonsäure im Verhältnis von 1:1 bei 50 Hz wurde mit Hilfe von zeitaufgelösten in situ XRD-Messungen im PMMA-Becher verfolgt (Abbildung 61). Dabei wurde unter LAG-Bedingungen mit Ethanol die sofortige Bildung einer bisher unbekannten Phase (Abbildung 61a, rot) beobachtet, die sich beim weiteren Mahlen in den stabileren IA:MA Cokristall Form I (grün) umwandelt. Ohne die Zugabe von Lösungsmittel verläuft die Reaktion, wie sooft langsamer, wobei der Form I Cokristall in einer vergleichbaren Zeit von circa 5.5 min erhalten wird (Abbildung 61b). In diesem Fall ist die Bildung der unbekannten Phase aus den Edukten besser ersichtlicher. Es ist wahrscheinlich, dass es sich bei dem Intermediat um ein metastabiles Polymorph des IA:MA Form I Cokristall handelt, das sich ähnlich wie im Fall der Reaktion von PZA mit Malonsäure bei weiterem Mahlen in den stabileren Form I Cokristall umwandelt. Zeitaufgelöste in situ XRD-Messungen im Stahlbecher an der Materials Science Beamline X04SA am PSI bestätigen den Reaktionsverlauf, der im PMMA-Becher erhalten wurde (Abbildung A.24). Um den Mahlvorgang besser verfolgen zu können, wurden die Reaktionen im Stahlbecher verlangsamt, indem die Synthesen mit zwei 8 mm Stahlkugeln bei 30 Hz durchgeführt wurden. Selbst unter diesen milden Bedingungen wurde beim lösungsvermittelten Mahlen mit Ethanol bereits nach 30 s die Bildung des Intermediates beobachtet, das sich nach insgesamt 7 min vollständig in den Form I Cokristall umgewandelt hat. Versuche das Intermediat unter Laborbedingungen rein zu isolieren, scheiterten an der fortschreitenden Kristallisation zu Form I, selbst nachdem der eigentliche Mahlvorgang gestoppt wurde. Bei der unbekannten Phase aus der Konkurrenzreaktion mit PZA handelt es sich aber um keine der beiden IA:MA Polymorphe.



**Abbildung 61:** Zeitlicher Verlauf der in situ XRD-Messungen für das a) lösungsvermittelte Mahlen mit Ethanol und b) trockene Vermahlung von Isonicotinamid und Malonsäure (1:1) bei 50 Hz. Im Fall a) werden keine Edukte, sondern direkt ein unbekanntes Intermediat (rot) beobachtet, welches sich in den IA:MA Form I Cokristall (grün) umwandelt. Für b) verläuft die Reaktion von den Edukten (orange) über das unbekannte intermediat zur thermodynamisch stabileren Form I.

Mit Bernsteinsäure als Coformer wurde bei einem Reaktandenverhältnis von 1:1:1 ein Gemisch der Cokristalle PZA:SS (2:1) und IA:SS (2:1) erhalten. Dies ist insofern verständlich, da Bernsteinsäure in diesem Fall im Überschuss vorliegt. Wird die Reaktion hingegen mit zwei Äquivalenten der Amide (PZA:SS:IA = 2:1:2) durchgeführt, bildet sich ausschließlich der IA:SS (2:1) Cokristall. Dies kann wiederum auf die höhere Basenstärke von Isonicotinamid zurückgeführt werden. Bei der äquimolaren Reaktion mit Glutarsäure kommt es zur Bildung des neuen ternären Cokristalls PZA:GR:IA (1:1:1), der in Kapitel 4.3.1 ausführlich beschrieben wird. Da die Konkurrenzreaktionen mit dem Reaktandenverhältnis von 1:1:1 nicht eindeutig waren, wurden alle Versuche auch mit einer Stöchiometrie von 2:1:2 (PZA:Dicarbonsäure:IA) durchgeführt. Dabei entstand mit jeder der Dicarbonsäuren ausschließlich der 2:1 Cokristall mit Isonicotinamid. In diesem Fall korreliert die Stabilität eindeutig mit der Basenstärke des

Akzeptors. Die höhere Stabilität der 2:1 Cokristalle von IA gegenüber PZA kann aber auch auf die höhere Gitterenergie zurückgeführt werden, da die Schmelzpunkte der IA-Cokristalle deutlich über denen der PZA-Cokristalle liegen.<sup>288</sup> Insofern die Reaktanden in der richtigen Stöchiometrie vorliegen werden die 2:1 Cokristalle von Isonicotinamid gegenüber den 1:1 Cokristallen bevorzugt gebildet. Dies zeigt sich auch darin, dass bei der Kristallisation aus Lösung mit den Dicarbonsäuren OA, MA und SS mit IA ausschließlich die 2:1 Cokristalle erhalten werden.<sup>288</sup> Auf mechanochemischem Wege konnten hingegen erstmals auch die 1:1 Cokristalle von Isonicotinamid mit Oxal- und Malonsäure synthetisiert werden. Dies demonstriert den Vorteil der Mechanochemie in Bezug auf die Synthese alternativer Produkte<sup>290-291</sup> und der Kontrolle der Stöchiometrie.<sup>167, 183</sup> Die Ergebnisse der Konkurrenzreaktionen zwischen Pyrazinamid und Isonicotinamid sind schematisch in Abbildung 62 zusammengefasst.

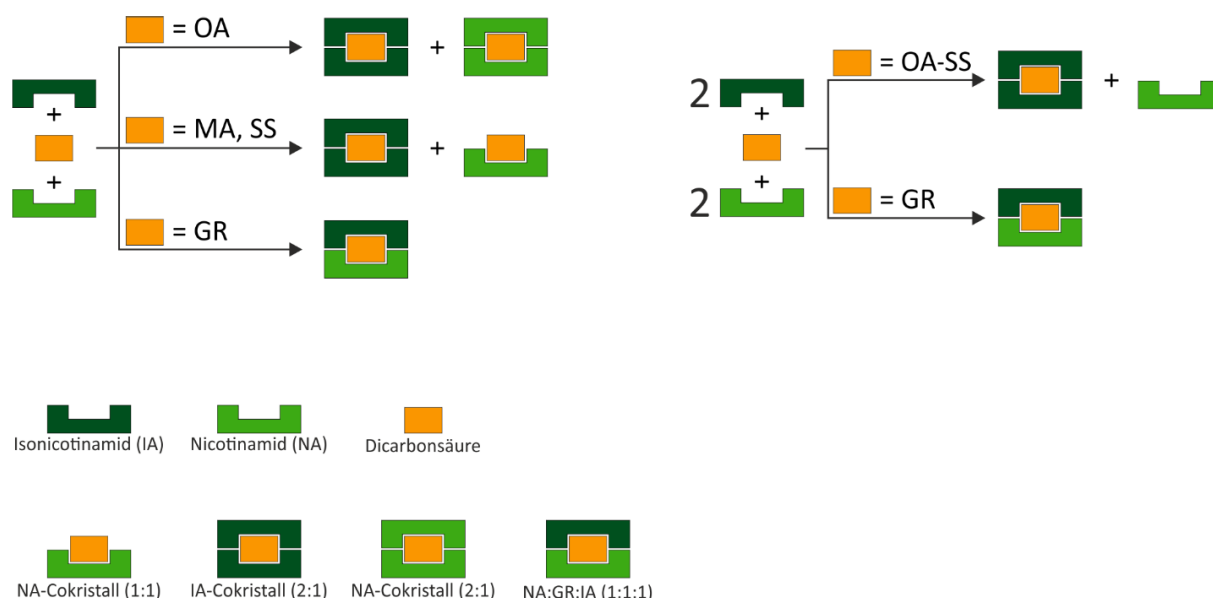


**Abbildung 62:** Schematische Darstellung der Ergebnisse der Konkurrenzreaktionen zwischen Pyrazinamid (rot) und Isonicotinamid (grün) mit den Dicarbonsäuren (orange) Oxalsäure (OA), Malonsäure (MA), Bernsteinsäure (SS) und Glutarsäure (GR).

#### 4.2.3 Konkurrenzreaktionen von Isonicotinamid mit Nicotinamid

Die bisherigen Konkurrenzreaktionen lieferten mehr oder weniger eindeutig den Cokristall mit dem basischeren Akzeptor. Daher war die Frage, welches Produkt bei den Konkurrenzreaktionen zwischen den beiden Amiden IA und NA, die nicht nur strukturell sehr ähnlich sind, sondern auch vergleichbare  $pK_s$ -Werte haben, gebildet wird. Bei einem Reaktandenverhältnis von 1:1:1 werden mit den Dicarbonsäuren OA, MA und SS Gemische von Cokristallen beider Amide erhalten. Isonicotinamid bildet dabei ausschließlich 2:1 Cokristalle, während Nicotinamid nur mit Oxalsäure einen 2:1 Cokristall, mit Malon- und Bernsteinsäure hingegen einen 1:1 Cokristall bildet. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Konkurrenzreaktionen mit PZA und deuten darauf hin, dass für NA die 1:1 Cokristalle mit MA und SS gegenüber den 2:1 Cokristallen stabiler sind und für IA immer die 2:1 Cokristalle

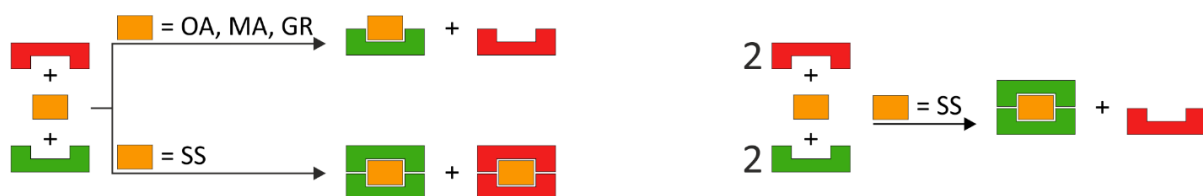
thermodynamisch bevorzugt sind. Bei der Konkurrenzreaktion mit Glutarsäure wird analog zu dem Ansatz mit PZA der ternäre Cokristall NA:GR:IA (1:1:1) gebildet. Dies ist insofern nicht überraschend, da das zusätzliche Stickstoffatom in *ortho*-Position in Pyrazinamid nicht an der Wasserstoffbrückenbindung beteiligt ist und die Struktur sonst identisch zu Nicotinamid ist. Die Bildung des ternären Cokristalls konnte durch die erfolgreiche Synthese ausgehend von den binären Cokristallen NA:GR (1:1) und IA:GR (1:1) mit dem jeweils anderen Amid bestätigt werden. Die erhaltenen Röntgenpulverdiffraktogramme stimmen mit denen der Konkurrenzreaktionen überein (Abbildung A.25). Zusätzlich zu den äquimolaren Konkurrenzreaktionen wurde auch ein Reaktandenverhältnis von IA:Dicarbonsäure:NA von 2:1:2 untersucht, da nicht nur für Isonicotinamid, sondern auch für Nicotinamid 2:1 Cokristalle bekannt sind.<sup>134, 167, 292</sup> Für diese Stöchiometrie wurde mit jeder der Dicarbonsäure außer mit Glutarsäure der 2:1 Cokristall mit Isonicotinamid erhalten. Dies verdeutlicht erneut die Abhängigkeit der Stabilität von dem vorgegebenen Verhältnis und die thermodynamische Stabilität der 2:1 IA-Cokristalle, die vermutlich auf die höhere Gitterenergie zurückzuführen ist. Mit Glutarsäure als Coformer wird hingegen auch bei einem Verhältnis von 2:1:2 der NA:GR:IA (1:1:1) Cokristall gebildet. Auf diese Weise lassen sich mit Hilfe von Konkurrenzreaktionen auch Stabilitätsreihen entwickeln. Die Ergebnisse der Konkurrenzreaktionen zwischen Isonicotinamid und Nicotinamid sind schematisch in Abbildung 63 zusammengefasst.



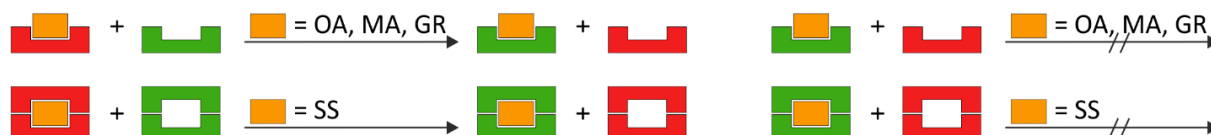
**Abbildung 63:** Schematische Darstellung der Ergebnisse der Konkurrenzreaktionen zwischen Isonicotinamid (dunkelgrün) und Nicotinamid (hellgrün) mit den Dicarbonsäuren (orange) Oxalsäure (OA), Malonsäure (MA), Bernsteinsäure (SS) und Glutarsäure (GR).

#### 4.2.4 Konkurrenzreaktionen von Pyrazinamid mit Isoniazid

Zum Schluss wurde die Konkurrenzreaktion von Pyrazinamid und Isoniazid (INH) untersucht, welche die größte praktische Relevanz hat, da Isoniazid mit PZA in einer gemeinsamen Formulierung gegen Tuberkulose eingesetzt wird.<sup>293</sup> Bei der äquimolaren Reaktion werden mit Ausnahme von Bernsteinsäure bevorzugt die 1:1 Cokristalle mit INH gebildet. Dies lässt sich wiederum mit der höheren Basenstärke von INH ( $pK_s = 1.8$ ) gegenüber der von PZA ( $pK_s = 0.5$ ) erklären. Mit Bernsteinsäure als Coformer wird ein Gemisch der 2:1 Cokristalle PZA:SS und INH:SS erhalten, da Bernsteinsäure bei einem Verhältnis von 1:1:1 im Überschuss vorliegt. Eine vorherige Studie hat gezeigt, dass das dabei gebildete Eutektikum eine höhere Auflösratesrate im Vergleich zu den einzelnen Wirkstoffen besitzt.<sup>181</sup> Wird die Reaktion hingegen bei einer Stöchiometrie von PZA:SS:INH von 2:1:2 durchgeführt, bildet sich nur noch der 2:1 Cokristall mit INH, dem stärkeren Protonenakzeptor. Bei den Versuchen wurden zwei neue Cokristalle von Isoniazid mit Oxal- und Malonsäure entdeckt. Die Cokristalle INH:OA (1:1) und INH:MA (1:1) konnten unter LAG-Bedingungen rein erhalten werden. (Abbildung A.26). Unter den getesteten Bedingungen wurden für beide Cokristalle keine Polymorphe beobachtet. Zur Untersuchung der Stabilität der INH- und PZA-Cokristalle mit den Dicarbonsäuren OA bis GR wurden diese mit dem jeweiligen anderen Wirkstoff für 20 min bei 50 Hz ohne die Zugabe von Lösungsmittel vermahlen. Während die Isoniazid-Cokristalle gegenüber PZA stabil waren, erfolgte mit den PZA-Cokristallen ein Austausch durch INH. Dies zeigt, dass die basischere Komponente in der Lage ist einen schwächeren Protonenakzeptor aus dem Cokristall zu verdrängen bzw. dass der stabilere Cokristall erhalten wird. Für die Praxis bedeutet dies, dass die PZA:Dicarbonsäure Cokristalle in einer gemeinsamen Formulierung mit Isoniazid, zum Beispiel beim Pressen von Tabletten vermutlich nicht stabil wären. Bevor ein Cokristall pharmazeutisch vermarktet werden kann, muss daher unbedingt die Stabilität gegenüber anderen Zusätzen überprüft werden, da sonst die positiven Eigenschaften des Cokristalls möglicherweise nicht wirksam werden. Die Ergebnisse der Konkurrenzreaktionen und Stabilitätstest von Pyrazinamid und Isoniazid sind schematisch in Abbildung 64 zusammengefasst.



### Stabilitätstests

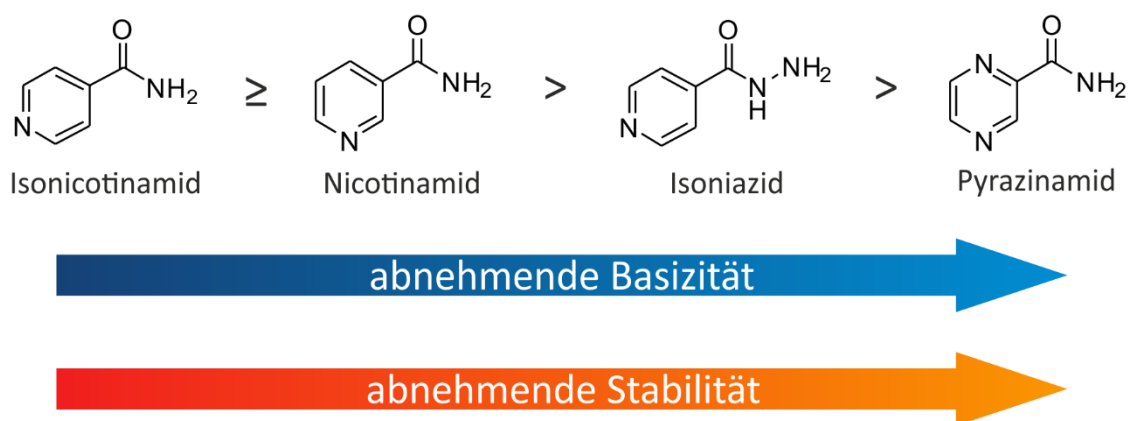


Pyrazinamid (PZA)    Isoniazid (INH)    Dicarbonsäure

PZA-Cokristall (1:1)    INH-Cokristall (1:1)    PZA-Cokristall (2:1)    INH-Cokristall (2:1)

**Abbildung 64:** Schematische Darstellung der Ergebnisse der Konkurrenzreaktionen und Stabilitätstests von Pyrazinamid (rot) und Isoniazid (grün) mit den Dicarbonsäuren (orange) Oxalsäure (OA), Malonsäure (MA), Bernsteinsäure (SS) und Glutarsäure (GR).

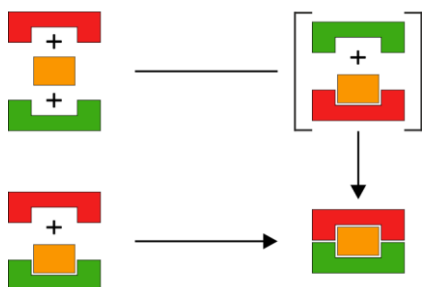
Abschließend lässt sich sagen, dass mechanochemische Konkurrenzreaktionen einen vielversprechenden Ansatz darstellen, um die bevorzugte Bildung und relative Stabilität von Cokristallen experimentell zu ermitteln. Zusätzlich erlauben sie ein zeit- und kosteneffizientes Screening auf neue binäre und ternäre Cokristalle. Für die getesteten, strukturell sehr ähnlichen Verbindungen kann die Stabilität anhand der  $pK_s$ -Werte abgeschätzt werden. Dabei zeigte sich eine Abnahme der Cokristallstabilität mit abnehmender Basenstärke des Protonenakzeptors, woraus folgende Stabilitätsreihe abgeleitet wurde (Abbildung 65).



**Abbildung 65:** Durch Konkurrenzreaktionen ermittelte Stabilitätsreihe der Cokristalle von Pyrazinamid, Nicotinamid, Isonicotinamid und Isoniazid. Die Stabilität der Cokristalle mit den Dicarbonsäuren nimmt mit der Basenstärke des Protonenakzeptors ab.

Insbesondere die Bildung der 2:1 Cokristalle mit Isonicotinamid war, mit Ausnahme des ternären Cokristalls NA:GR:IA (1:1:1), gegenüber allen anderen Cokristallen bevorzugt. Das Ergebnis der Konkurrenzreaktion kann jedoch mit dem Verhältnis der eingesetzten Reaktanden variieren. Die Verwendung von  $pK_s$ -Werten zur Vorhersage, welcher Cokristall gebildet wird, muss nicht zwangsläufig erfolgreich sein, da andere Faktoren, wie die Stabilität der Reaktanden, die Kristallpackung und Gitterenergie ebenfalls entscheidend beitragen können.<sup>137, 294</sup> Ähnliche Untersuchungen zusammen mit in situ XRD-Ergebnissen legen außerdem einen möglichen Einfluss der Sterik und Bildung von Intermediaten nahe.<sup>295</sup> Diese kinetischen Aspekte wurden hier nicht berücksichtigt. Dahingehend würden mechanochemische in situ Untersuchungen helfen den Reaktionsablauf besser zu verstehen.<sup>296</sup> Ein weiterer Ansatz zur Abschätzung relativer Stabilitäten besteht in der theoretischen Berechnung von Gitter- oder Synthonenergien.<sup>168, 297-298</sup> Diese haben jedoch den Nachteil, dass sie sehr zeitaufwendig sind und nicht unbedingt mit experimentellen Ergebnissen übereinstimmen müssen.<sup>169, 299</sup> Des Weiteren müssen für exakte Berechnungen die Kristallstrukturen bekannt sein. Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen jedoch, dass gerade bei mechanochemischen Konkurrenzreaktionen eine Vielzahl von zuvor unbekannten kristallinen Phasen gebildet werden können. Diese würden somit rechnerisch nicht miteinbezogen. Dagegen stellen  $pK_s$ -Werte, die in der Regel für jede Verbindung verfügbar sind, unter Berücksichtigung struktureller Faktoren, ein probates Mittel zur Abschätzung der relativen Stabilitäten von Cokristallen dar.

### 4.3 Ternäre Cokristalle



#### Kurzzusammenfassung

- Mechanochemische Synthese der ternären Cokristalle PZA:GR:IA (1:1:1) und POA:GR:IA (1:1:1) ausgehend von den Einzelkomponenten und binäre Cokristallen als Vorläufer.
- Aufklärung der Kristallstruktur der ternären Cokristalle basierend auf PXRD-Daten.
- In Gegenwart eines Überschusses Isonicotinamid erfolgt die Umwandlung des PZA:GR:IA zum IA:GR (2:1) Cokristall.
- Die Bildung des PZA:GR:IA Cokristalls verläuft bei 50 Hz direkt und bei 40 Hz über ein Dreiphasensystem aus PZA:GR:IA, PZA:GR (1:1) und IA, wobei letztere sich weiter zu dem stabileren ternären Cokristall umsetzen.
- Die Verringerung der Mahlfrequenz führt zu einer Erhöhung und die Zugabe von Lösungsmittel zu einer Reduzierung der Reaktionszeit.
- Die in situ Ergebnisse deuten auf einen Diffusionsmechanismus hin.
- Die Bildung des POA:GR:IA Cokristalls erfolgt ohne die Zugabe von Lösungsmittel direkt und mit über den IA:GR (1:1) Cokristall als Intermediat.
- Ein Vergleich der zeitlichen in situ Verläufe für verschiedene Lösungsmittel ermöglicht eine Unterscheidung des Lösungsmittelleffekts auf die Induktions- und Reaktionszeit.

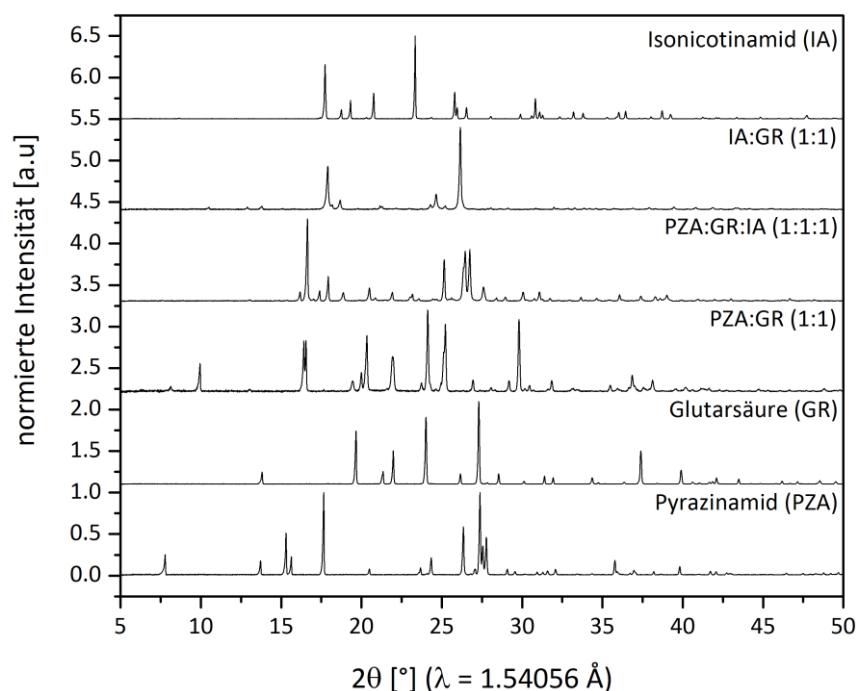
Die Synthese ternärer Cokristalle ist eine Herausforderung, da bei der Kristallisation bevorzugt einzelne Komponenten oder unter bestimmten Voraussetzungen auch binäre Cokristalle gebildet werden. Damit ein ternärer Cokristall gebildet werden kann, müssen die intermolekularen Wechselwirkungen nicht nur spezifisch, sondern auch ausgeglichen sein.<sup>300</sup> Ein systematisches Design eines ternären Cokristalls wurde erstmals von Aakeröy beschrieben.<sup>301</sup> Dieser wählte zwei unterschiedliche starke Donoren, eine starke und eine schwache Säure, die Wasserstoffbrückenbindungen mit Isonicotinamid als bifunktionellen Akzeptor bilden. Basierend auf den Regeln von Etter<sup>158</sup> bildet die starke Säure Wasserstoffbrückenbindungen mit dem stärksten Akzeptor, der Pyridineinheit und die schwache Säure mit der Amidfunktion. Alternativ können auch Di- oder Tricarbonsäuren als Linker zwischen zwei unterschiedlichen Stickstoffaromaten eingesetzt werden.<sup>302-303</sup> Die unpolaren Ketten fungieren dabei nicht nur als Abstandshalter zwischen den Akzeptoren,



sondern sind auch mitentscheidend für die Stabilisierung der Struktur. So gelang es der Gruppe um Nangia eine ternäre Gerüstverbindung aufzubauen, aus der durch Inklusion eines Gastmoleküls sogar ein quaternärer Cokristall zugänglich war.<sup>304</sup> Die meisten ternären Cokristalle beruhen auf einem Gleichgewicht unterschiedlich starker Wasserstoffbrückenbindungssynthone. Dies ermöglicht die Synthese ausgehend von binären 1:1 Cokristallen durch Verdrängung des schwächeren Akzeptors, wobei am häufigsten eine 1:1:1 Stöchiometrie erhalten wird.<sup>305</sup> Ist der Coformer hingegen nur über schwache  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen gebunden, können Moleküle mit ähnlicher Form und Größe diesen ersetzen, wodurch eine Vielzahl andere Verhältnisse realisiert werden können.<sup>306</sup> Neuere Studien setzen auf einen orthogonalen Ansatz bei dem Wasserstoffbrücken- und Halogenbindungen zur Konstruktion ternärer Cokristalle kombiniert werden.<sup>300, 307-308</sup> Aufgrund des komplexen Zusammenspiels struktureller Faktoren ist die Synthese ternärer Cokristalle, trotz einer systematischen Herangehensweise, immer noch von vielen Fehlversuchen geprägt<sup>309</sup> und längst nicht vorhersagbar.<sup>310</sup>

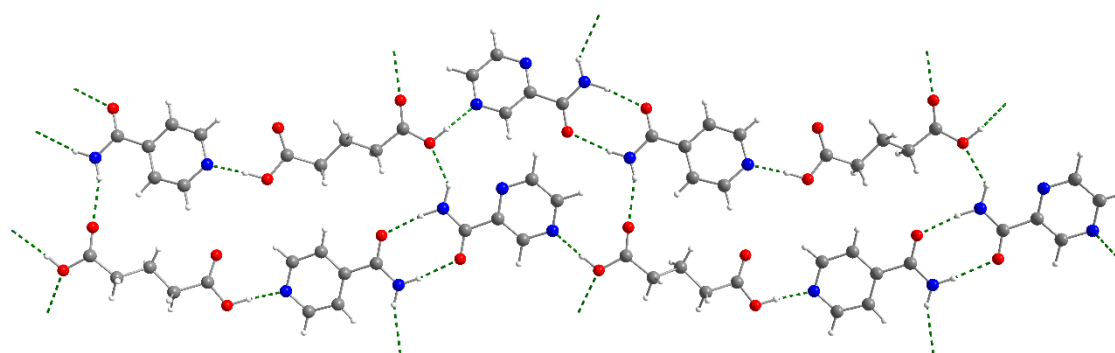
#### 4.3.1 Pyrazinamid:Glutarsäure:Isonicotinamid Cokristall (1:1:1)

Die vorherigen Konkurrenzreaktionen haben gezeigt, dass in dem meisten Fällen Mischungen eines Cokristalls oder mehreren gebildet werden. Nur mit Glutarsäure als ditopischen Linker wird mit Pyrazinamid und Isonicotinamid der neue ternäre Cokristall PZA:GR:IA (1:1:1) erhalten. Röntgenpulverdiffraktometrie-Messungen im Vergleich zu den Edukten und bekannten binären Cokristallen bestätigen die Existenz und Reinheit dieser neuen Phase (Abbildung 66).



**Abbildung 66:** Röntgenpulverdiffraktogramme der binären Cokristalle PZA:GR (1:1) und IA:GR (1:1), des neuen ternären Cokristalls PZA:GR:IA (1:1:1) und der verwendeten Edukte Pyrazinamid (PZA), Glutarsäure (GR) und Isonicotinamid (IA).

Die Kristallstruktur des ternären Pyrazinamid:Glutarsäure:Isonicotinamid (1:1:1) Cokristalls konnte aus Röntgenpulverdaten gelöst werden. Die anschließende Rietveld-Verfeinerung zeigt eine gute Übereinstimmung zwischen dem berechneten und gemessenen Pulverdiffraktogramm (Abbildung A.27). Die Kristalldaten und die Werte der Verfeinerung sind in Tabelle A.3 dargestellt. Der PZA:GR:IA Cokristall kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe  $P2_12_12_1$ . In der Elementarzelle liegen von jedem Molekül jeweils 4 Einheiten vor. Der Cokristall besteht aus unendlichen Ketten, die über intermolekulare N-H $\cdots$ O Wasserstoffbrückenbindungen ein Netzwerk ausbilden. (Abbildung 67). Dabei entstehen Schichten, die parallel zueinander angeordnet sind, wobei jede zweite Kette in der selben Ebene liegt.

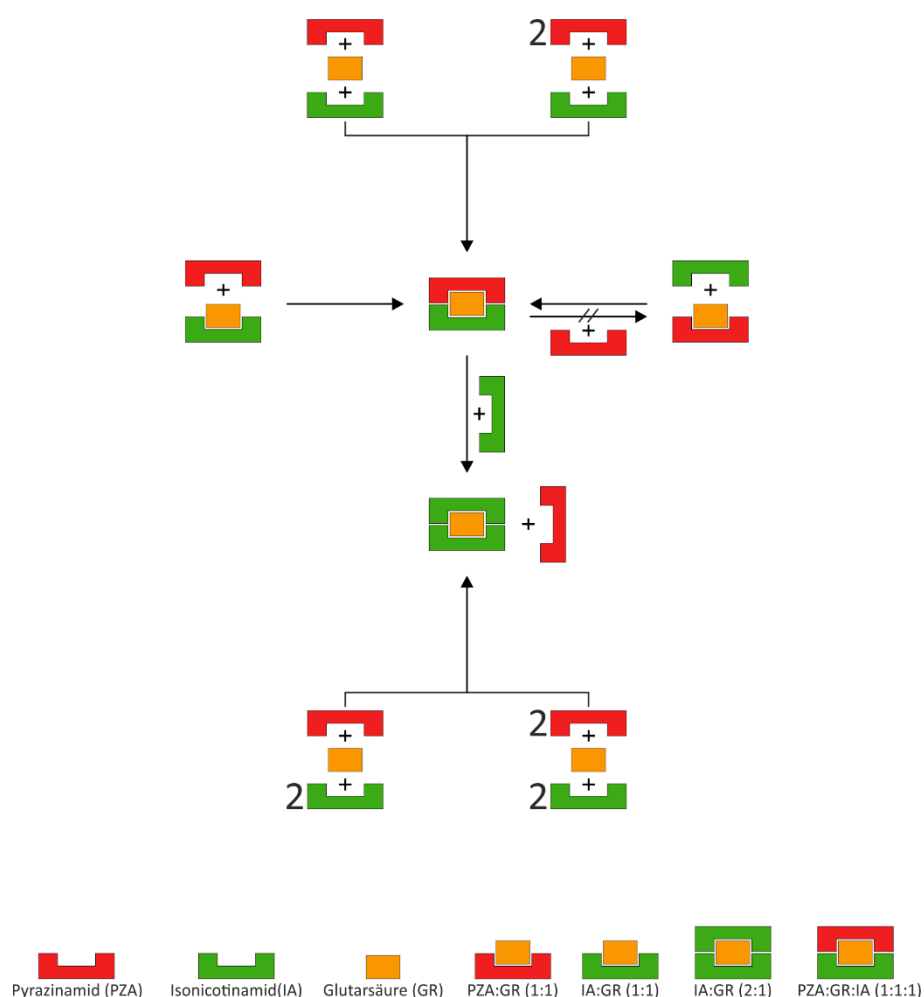


**Abbildung 67:** Strukturmotiv des Pyrazinamid:Glutarsäure:Isonicotinamid (PZA:GR:IA) 1:1:1 Cokristalls, Sicht entlang der c-Achse. Wasserstoffbrückenbindungen sind durch grün gestrichelte Linien gekennzeichnet.

Innerhalb einer Kette bildet Glutarsäure Wasserstoffbrückenbindungen mit den aromatischen Stickstoffatomen von Isonicotinamid ( $d_{D\cdots A} = 2.626 \text{ \AA}$ ) und Pyrazinamid ( $d_{D\cdots A} = 2.694 \text{ \AA}$ ) via O-H $\cdots$ N Wechselwirkungen aus. Darüber hinaus formen die Amide ein  $R_2^2(8)$ -Heterosynthon über N-H $\cdots$ O ( $d_{D\cdots A} = 2.965 \text{ \AA}$  und  $2.909 \text{ \AA}$ ) Wechselwirkungen. Die daran nicht beteiligten Wasserstoffatome der Amidgruppen sind verantwortlich für die Quervernetzung zu Glutarsäureeinheiten benachbarter Ketten über N-H $\cdots$ O Wasserstoffbrückenbindungen mit  $d_{D\cdots A} = 2.989 \text{ \AA}$  für Isonicotinamid und  $d_{D\cdots A} = 2.939 \text{ \AA}$  für Pyrazinamid.

Der ternäre Cokristall konnte nicht nur durch das Vermahlen der einzelnen Komponenten im Verhältnis von 1:1:1, sondern auch durch Reaktion der binären Cokristalle PZA:GR (1:1) und IA:GR (1:1) mit dem jeweils fehlenden Amid hergestellt werden. Die Untersuchung dieser Reaktionen mittels in situ XRD zeigen eine direkte Umsetzung der binären Cokristalle zum ternären Cokristall unter trockenen Bedingungen (Abbildung A.28). Ausgehend von dem Cokristall PZA:GR (1:1) erfolgt die Bildung des ternären Cokristalls bereits nach 30 s und ist nach circa 2 min abgeschlossen. Im Vergleich dazu wird bei dem Vermahlen von PZA mit dem Cokristall IA:GR (1:1) erst nach 3.5 min die Bildung des PZA:GR:IA Cokristalls beobachtet, welcher nach 10 min rein vorliegt. Dies spricht für die höhere thermodynamische Stabilität des IA:GR gegenüber des PZA:GR Cokristalls. Für die Reaktion des IA:GR Cokristalls werden

zwischenzeitlich zwei Reflexe bei  $2\theta = 19.7^\circ$  und  $22.3^\circ$  beobachtet, die entweder zu einer unbekannten Phase oder zu Glutarsäure, welches bei der Zersetzung des IA:GR Cokristalls frei wird, gehören könnten. Zur Untersuchung der relativen Stabilität des ternären Cokristalls wurden weitere Mahlexperimente durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, dass der ternäre Cokristall gegenüber einem Überschuss von PZA, sowohl bei als auch nach der Synthese, stabil ist. Bei einem Überschuss von Isonicotinamid während der Synthese, für Verhältnisse von PZA:GR:IA von 1:1:2 und 2:1:2, wurde nur die Bildung des IA:GR (2:1) Cokristalls beobachtet. Ebenso erfolgt eine Umwandlung des ternären Cokristalls bei erneutem Mahlen mit einem Äquivalent Isonicotinamid zu dem IA:GR (2:1) Cokristall. Die Ergebnisse aller Mahlexperimente sind noch einmal schematisch in Abbildung 68 zusammengefasst.



**Abbildung 68:** Schematische Darstellung der Synthese und Stabilität des PZA:GR:IA (1:1:1) Cokristalls in Abhängigkeit von der Stöchiometrie der eingesetzten Verbindungen Pyrazinamid (rot), Isonicotinamid (grün) und Glutarsäure (orange).

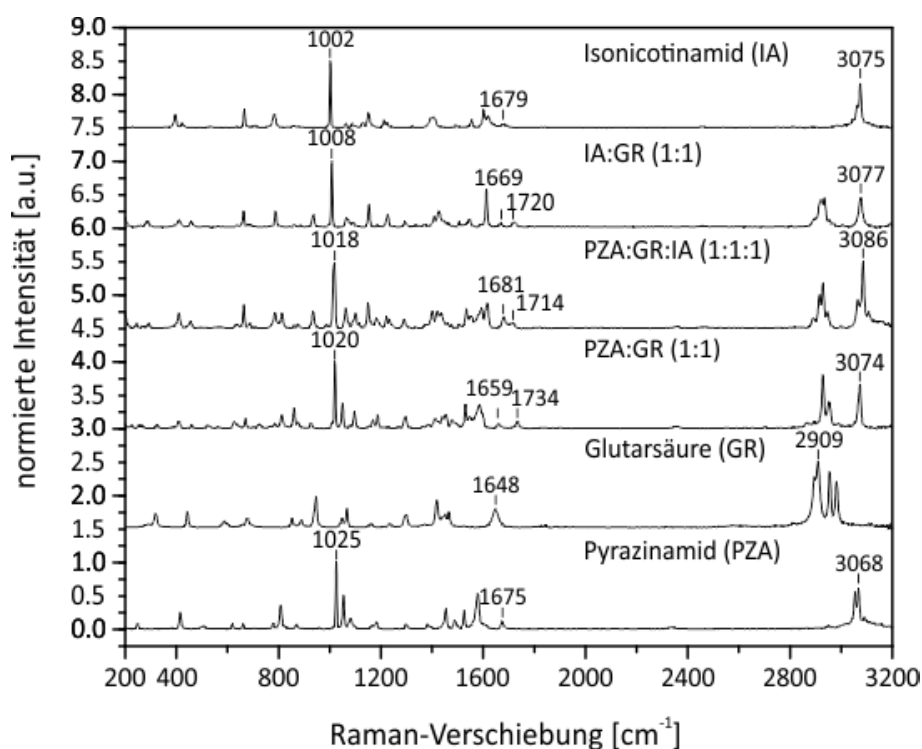
Basierend auf diesen konnte folgende Stabilitätsreihe abgeleitet werden (Abbildung 69).



**Abbildung 69:** Stabilitätsreihe der Cokristalle aus Pyrazinamid (rot), Isonicotinamid (grün) und Glutarsäure (orange).

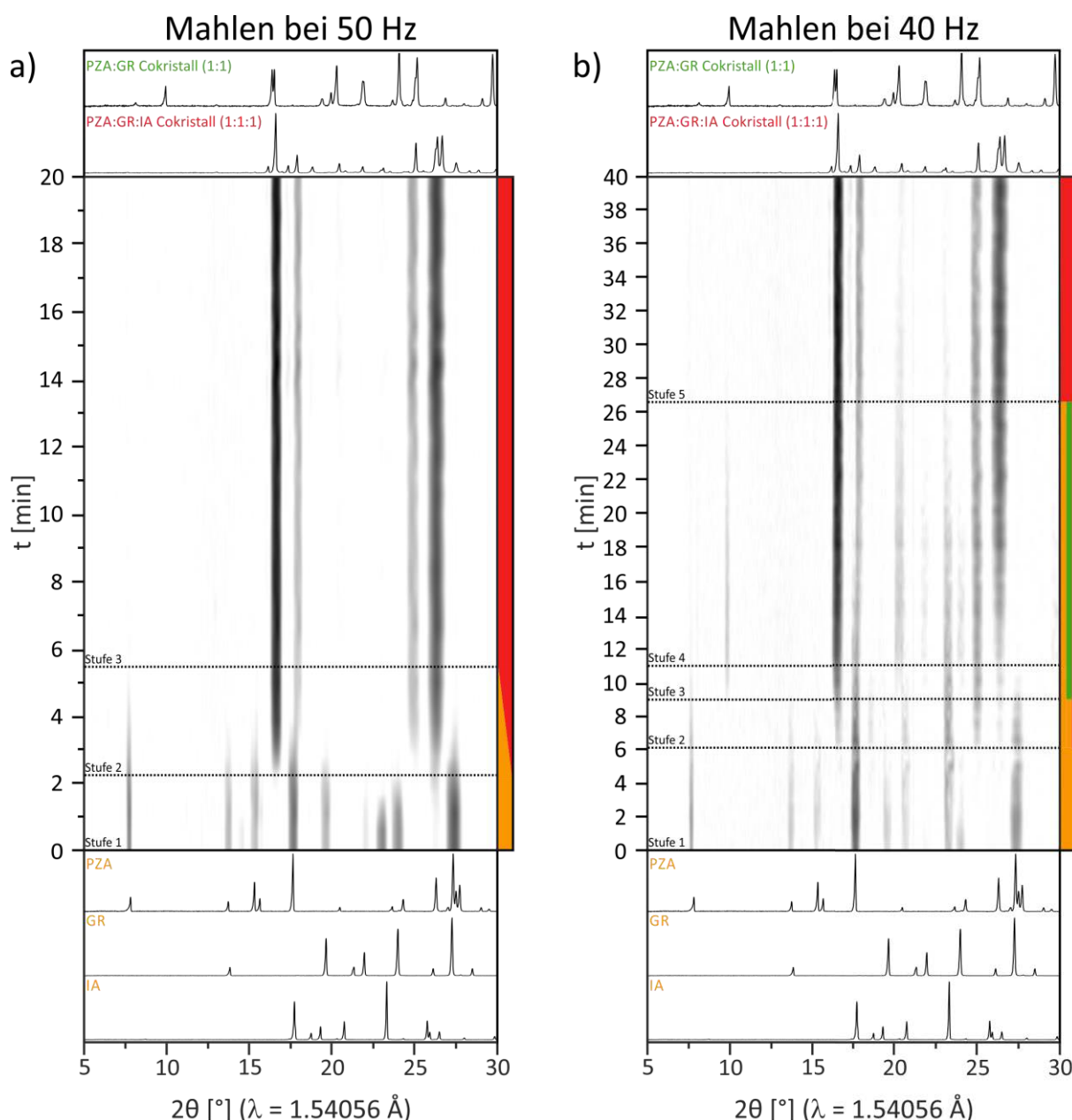
Der 2:1 Cokristall von Isonicotinamid mit Glutarsäure ist thermodynamisch am stabilsten. Die übrige Reihenfolge ergibt sich aus den in situ Untersuchungen. Ein Vergleich der ermittelten relativen Stabilitäten mit den Schmelzpunkten aus DTA-TG-Messungen zeigt eine gute Übereinstimmung (Abbildung A.29). So besitzt der IA:GR (2:1) Cokristall mit 146 °C den höchsten Schmelzpunkt. Es folgen der IA:GR (1:1) mit 133 °C bzw. der ternäre Cokristall mit 132 °C und der PZA:GR (1:1) Cokristall schmilzt deutlich niedriger bei 100 °C. Der Schmelzpunkt, der die Gitterenergie des Kristalls präsentiert, ist in diesem Fall also eine geeignete Kenngröße, um die Stabilitätsreihenfolge zu erklären.

Eine Unterscheidung des ternären Cokristalls von den Edukten und den binären 1:1 Cokristallen mittels  $^1\text{H}$ -Festkörper-NMR-Spektroskopie ist trotz geringer Unterschiede möglich (Abbildung A.30). Die aromatischen Protonen von PZA sind in den Cokristallen entschirmt. Dies führt zu einer Tieffeldverschiebung von 0.4 bis 0.8 ppm. Für den ternären Cokristall erfahren die Carboxylprotonen von Glutarsäure wegen der Wasserstoffbrückenbindungen mit den Amiden ebenfalls eine Tieffeldverschiebung von 12.8 ppm in GR zu 13.4 ppm im Cokristall. Die Ramanspektren des ternären und der binären Cokristalle weisen für die intensivste Ramanbande, der Biegeschwingung des Aromaten um  $1000\text{ cm}^{-1}$ ,<sup>265, 311-312</sup> nur geringfügige Verschiebungen im Vergleich zu den Amiden auf (Abbildung 70).



**Abbildung 70:** Untergrundkorrigierte Ramanspektren der binären Cokristalle PZA:GR (1:1) und IA:GR (1:1), des neuen ternären Cokristalls PZA:GR:IA (1:1:1) und der verwendeten Edukte Pyrazinamid (PZA), Isonicotinamid (IA) und Glutarsäure (GR). Beschriftet sind ausgewählte Ramanbanden der Biegeschwingung des Aromaten um 1000 cm<sup>-1</sup>, der C=O-Streckschwingungen um 1650-1730 cm<sup>-1</sup> und der C-H-Streckschwingungen zwischen 2900 cm<sup>-1</sup> und 3100 cm<sup>-1</sup>.

Deutlichere Unterschiede sind für die C=O-Streckschwingungen der Verbindungen zwischen 1650-1730 cm<sup>-1</sup> erkennbar. Aufgrund der geringen Intensität und der teilweisen Überlagerung mit den C=O-Banden des PMMA-Bechers bei 1730 cm<sup>-1</sup> sind diese für die in situ Verfolgung der Reaktion nicht geeignet. Eine Unterscheidung von Glutarsäure gegenüber den Amiden ist anhand der Raman-Verschiebungen zwischen 2900-3100 cm<sup>-1</sup> möglich. Dabei handelt es sich um die C-H-Streckschwingungen der aliphatischen Kette bzw. des Aromaten.<sup>257</sup> In den Ramanspektren der Cokristalle addieren sich jedoch die Signale beider Gruppen, wodurch eine Differenzierung verschiedener Phasen erschwert wird. Dies gilt insbesondere für die komplexen Edukt-Produktgemische, die während der in situ Verfolgung mechanochemischer Reaktionen auftreten können. Dennoch war es möglich den Bildungsweg des ternären Cokristalls PZA:GR:IA (1:1:1) ausgehend von den drei Edukten mit Hilfe der in situ Raman-XRD-Kopplung aufzuklären. Dabei konnte ein Unterschied für den trockenen Mahlvorgang in Abhängigkeit von der Mahlfrequenz beobachtet werden (Abbildung 71).



**Abbildung 71:** Zeitlicher Verlauf der in situ XRD-Messungen für das trockene Vermahlen von Pyrazinamid, Glutarsäure und Isonicotinamid (1:1:1) bei a) 50 Hz und b) 40 Hz. Die Reaktion bei 50 Hz verläuft innerhalb von 5,5 min direkt von den Edukten (orange) zum ternären Cokristall PZA:GR:IA (1:1:1) (rot). Bei einer Mahlfrequenz von 40 Hz wird hingegen auch der binäre Cokristall PZA:GR (1:1) (grün) gebildet, der sich mit Isonicotinamid nach 27 min vollständig zum ternären Cokristall umsetzt.

Wird die Reaktion bei 50 Hz durchgeführt, erfolgt die Bildung des ternären Cokristalls direkt aus den Edukten (Abbildung 71a). Dabei kann erstmals nach circa 2,5 min der intensivste Reflex des PZA:GR:IA Cokristalls bei  $2\theta = 16,6^\circ$  in den in situ Diffraktogrammen beobachtet werden (Stufe 2). Die vollständige Umsetzung der Edukte lässt sich nach 5,5 min anhand des Verschwindens des Reflexes von PZA bei  $2\theta = 7,7^\circ$  feststellen (Stufe 3). Die simultan aufgenommen in situ Ramanspektren bestätigen den zeitlichen Verlauf der XRD-Messungen (Abbildung A.31a). Dabei kann die vollständige Umsetzung anhand der Intensitätsabnahme der Ramansignale von Isonicotinamid bei  $1002\text{ cm}^{-1}$  (Biegeschwingung des Aromaten) verfolgt

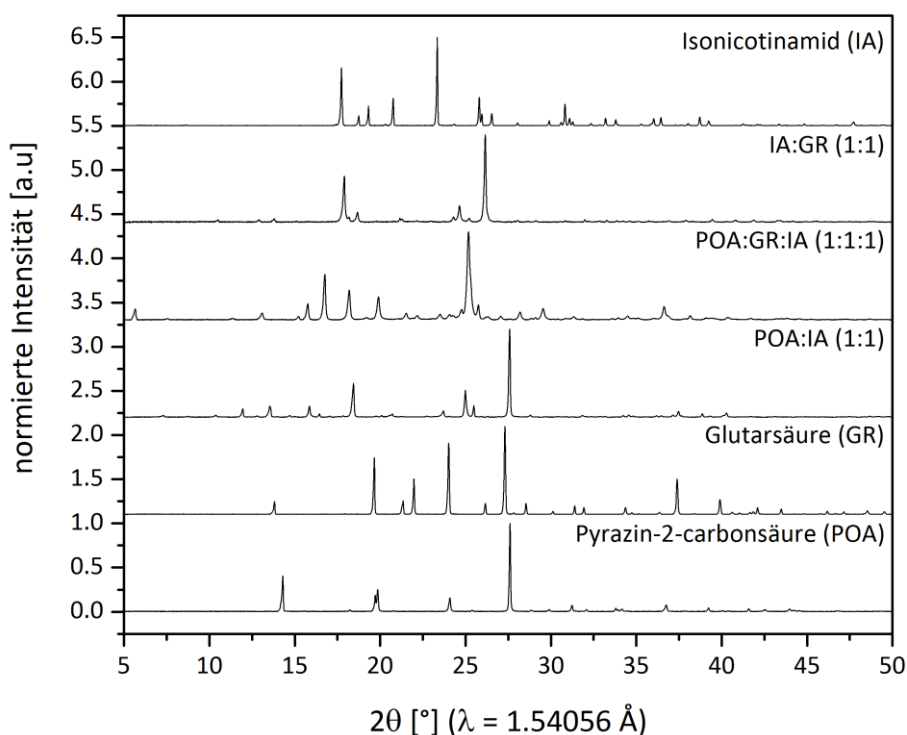
werden. Gleichzeitig verschieben sich die Ramanbanden von Pyrazinamid bei  $1025\text{ cm}^{-1}$  (Biegeschwingung des Aromaten) und  $3068\text{ cm}^{-1}$  (C-H-Streckschwingung) zu  $1018\text{ cm}^{-1}$  und  $3086\text{ cm}^{-1}$  im ternären Cokristall.

Für eine Mahlfrequenz von 40 Hz kann ein deutlich komplexerer Reaktionsablauf für den trockenen Mahlprozess beobachtet werden (Abbildung 71b). Dabei bildet sich zunächst nach 6 min erneut der ternäre Cokristall, zu erkennen an den zwei Reflexen bei  $2\theta = 26.4^\circ$  und  $26.7^\circ$  (Stufe 2). Zusätzlich wird nach 9 min die Bildung des binären Cokristalls PZA:GR (1:1) beobachtet (Stufe 3). Aufgrund der Überlagerung der intensivsten Signale mit denen des ternären Cokristalls lässt sich dies am besten an dem Reflex bei  $2\theta = 9.9^\circ$  detektieren. Nach weiteren 2 min Mahlen ist der Reflex von PZA bei  $7.7^\circ$  ganz verschwunden und es liegt ein Dreiphasengemisch aus PZA:GR:IA, PZA:GR und Isonicotinamid (Reflex bei  $2\theta = 23.3^\circ$ ) vor (Stufe 4). Die letzten beiden bilden zusammen wiederum den ternären Cokristall, der nach 27 min rein vorliegt (Stufe 5). Es ist verständlich, dass sich der weniger stabile Cokristall PZA:GR (1:1) in den thermodynamisch stabileren ternären Cokristall umwandelt. Ungewöhnlich ist jedoch, dass sich das stabilere Produkt vor dem instabileren bildet, wobei eine Unterscheidung der beiden Cokristalle anhand der Diffraktogramme durch die Überlagerung der intensivsten Reflexe erschwert wird. Die in situ Raman-Messungen erlauben keine Differenzierung zwischen PZA:GR und PZA:GR:IA, bestätigen dafür aber die Bildung des ternären Cokristalls nach 6 min basierend auf der Ramanbande bei  $3086\text{ cm}^{-1}$ , die der C-H-Streckschwingung des PZA:GR:IA Cokristalls zugeordnet werden kann (Abbildung A.31b). XRD-Messungen des Produkts aus der Synthese im Stahlbecher belegen ebenfalls, dass die Reaktion über ein Dreiphasensystem verläuft. Die Verringerung der Mahlfrequenz hat somit einen entscheidenden Einfluss auf den Ablauf mechanochemischer Reaktionen. Dies betrifft nicht nur die Umsetzung der Edukte und Reaktionszeit insgesamt, sondern auch die Induktionszeit, die für die Zersetzung der Reaktanden nötig ist. Im Falle des PZA:GR:IA Cokristalls bewirkt die Verringerung der Mahlfrequenz um 10 Hz bereits eine Verdreifachung der Induktionszeit. Dies kann auf den geringeren mechanischen Energieeintrag zurückgeführt werden. Gleichzeitig bedeutet eine geringere Frequenz, dass die Reaktanden schlechter vermischt und die Partikeloberflächen nicht erneuert werden, wodurch die Reaktion insgesamt langsamer wird. Dies unterstützt die These, dass die mechanochemische Cokristallbildung ein diffusionskontrollierter Prozess ist. In dem vorliegenden Fall führt dies soweit, dass für den trockenen Mahlvorgang bei 40 Hz nicht nur der stabilere ternäre Cokristall, sondern zwischenzeitlich auch der metastabile PZA:GR (1:1) Cokristall gebildet wird. Letztendlich wandelt sich diese aber in das thermodynamisch stabilere Produkt um. Bei 50 Hz ist die mechanische Einwirkung und die Vermischung der Reaktanden hingegen so effektiv, dass kein Intermediat beobachtet wird. Während die Verringerung der Mahlfrequenz eine Möglichkeit zur Verlangsamung der Reaktion darstellt, kann unter LAG-Bedingungen die Reaktion in der Regel beschleunigt werden. So findet die vollständige Umsetzung der drei Reaktanden zum ternären Cokristall für das lösungsvermittelte Vermahlen mit Ethanol bei 50 Hz direkt in unter 3 min statt (Abbildung A.32). Dies entspricht einer Verdopplung der

Reaktionsrate im Vergleich zum trockenen Mahlvorgang und verdeutlicht die Möglichkeiten die Kinetik und teilweise auch den Ablauf mechanochemischer Reaktion durch die Wahl der Reaktionsbedingungen zu beeinflussen.

#### 4.3.2 Pyrazin-2-carbonsäure:Glutarsäure:Isonicotinamid Cokristall (1:1:1)

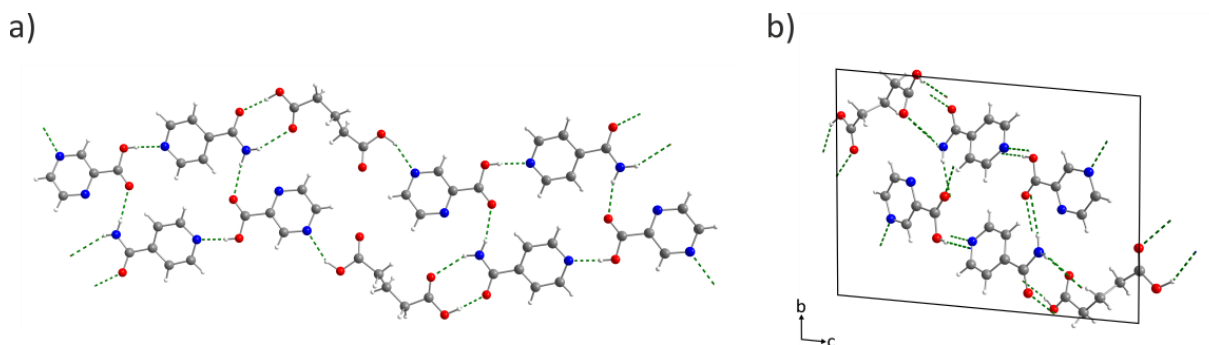
Nachdem bereits mit Nicotinamid und Pyrazinamid ternäre Cokristalle zusammen mit Isonicotinamid und Glutarsäure erhalten wurden, stellte sich die Frage, ob dies auch mit weiteren strukturell ähnlichen Verbindungen möglich ist. In der Tat konnte auch mit Pyrazin-2-carbonsäure (POA) als Coformer ein neuer ternärer Cokristall POA:GR:IA (1:1:1) unter mechanochemischen Bedingungen erhalten werden. Bei POA handelt es sich um das Abbauprodukt von Pyrazinamid, dessen Amidgruppe im Körper durch eine Amidase mit Wasser zur Carbonsäuregruppe gespalten wird.<sup>174</sup> Die erfolgreiche Synthese mit POA beweist, dass scheinbar nicht die funktionelle Gruppe, sondern vielmehr das *meta*-ständige Stickstoffatom im Aromaten für die Bildung des ternären Cokristalls entscheidend ist. Im Gegensatz zu PZA bildet die Pyrazin-2-carbonsäure mit Glutarsäure keinen Cokristall, dafür konnte jedoch ein gemischt-ionischer 1:1 Komplex mit Isonicotinamid erhalten werden.<sup>313</sup> Dies verdeutlicht die Bevorzugung eines Hetero- gegenüber eines Homosynthons. Die Röntgenpulverdiffraktogramme des neuen ternären Cokristalls im Vergleich zu denen der Reaktanden und binären Verbindungen belegt die Reinheit (Abbildung 72). Der ternäre Cokristall POA:GR:IA kann von den anderen Phasen eindeutig anhand der Reflexe bei  $2\theta = 5.6^\circ$ ,  $16.7^\circ$  und  $25.1^\circ$  unterschieden werden.



**Abbildung 72:** Röntgenpulverdiffraktogramme der binären Verbindungen POA:IA (1:1) und IA:GR (1:1), des neuen ternären Cokristalls POA:GR:IA (1:1:1) und der verwendeten Edukte Pyrazin-2-carbonsäure (POA), Glutarsäure (GR) und Isonicotinamid (IA).



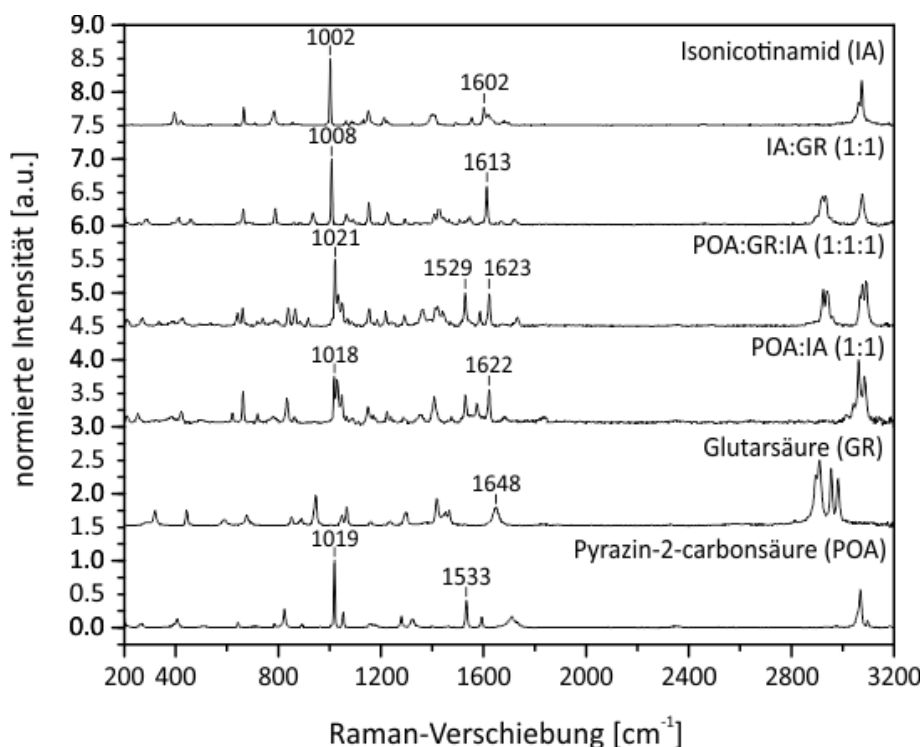
Die Kristallstruktur des Pyrazin-2-carbonsäure:Glutarsäure:Isonicotinamid (1:1:1) Cokristalls konnte mit Hilfe einer hochaufgelösten Synchrotron-XRD-Messung aus Pulverdaten gelöst werden. Die anschließende Rietveld-Verfeinerung zeigt eine gute Übereinstimmung zwischen dem berechneten und gemessenen Pulverdiffraktogramm (Abbildung A.33). Die Kristalldaten und die Werte der Verfeinerung sind in Tabelle A.4 dargestellt. Der POA:GR:IA Cokristall kristallisiert in der triklinen Raumgruppe  $P\bar{1}$ . Der Cokristall besteht aus unendlichen Doppelketten, die über intermolekulare N-H $\cdots$ O Wasserstoffbrückenbindungen ( $d_{D\cdots A} = 2.940 \text{ \AA}$ ) stabilisiert sind (Abbildung 73a).



**Abbildung 73:** a) Strukturmotiv und b) Kristallstruktur des 1:1:1 Cokristalls Pyrazin-2-carbonsäure:Glutarsäure:Isonicotinamid (POA:GR:IA). Wasserstoffbrückenbindungen sind durch grün gestrichelte Linien gekennzeichnet.

Die dabei gebildeten Schichten verlaufen parallel zu einer identischen Doppelketten-Schicht. Innerhalb einer Kette bildet Glutarsäure ein  $R_2^2(8)$ -Heterosynthon mit der Amidgruppe von Isonicotinamid via N-H $\cdots$ O ( $d_{D\cdots A} = 3.035 \text{ \AA}$ ) und O-H $\cdots$ O ( $d_{D\cdots A} = 2.640 \text{ \AA}$ ) Wechselwirkungen. Mit der zweiten Carboxylgruppe bildet Glutarsäure Wasserstoffbrückenbindungen mit dem *meta*-ständigen Stickstoffatom von POA (O-H $\cdots$ N,  $d_{D\cdots A} = 3.033 \text{ \AA}$ ) aus und verknüpft so die beiden Aromaten. Die Kette wird komplementiert durch O-H $\cdots$ N Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Carboxylgruppe von POA und dem aromatischen Stickstoff von Isonicotinamid ( $d_{D\cdots A} = 2.575 \text{ \AA}$ ). In der Elementarzelle liegen von jedem Molekül jeweils zwei Einheiten vor (Abbildung 73b).

$^1\text{H}$ -Festkörper-NMR-Messungen zeigen eine deutliche Tieffeldverschiebung der Carboxylprotonen in POA von 15.2 ppm zu 19.0 ppm in POA:IA (1:1) bzw. 18.6 ppm im POA:GR:IA (1:1:1) Cokristall (Abbildung A.34). Die Signale von Glutarsäure und der aromatischen Protonen von POA erfahren hingegen keine nennenswerte Verschiebung. Die für die in situ Verfolgung der Bildung des ternären Cokristalls POA:GR:IA wichtigsten Ramanbanden sind in Abbildung 74 dargestellt.

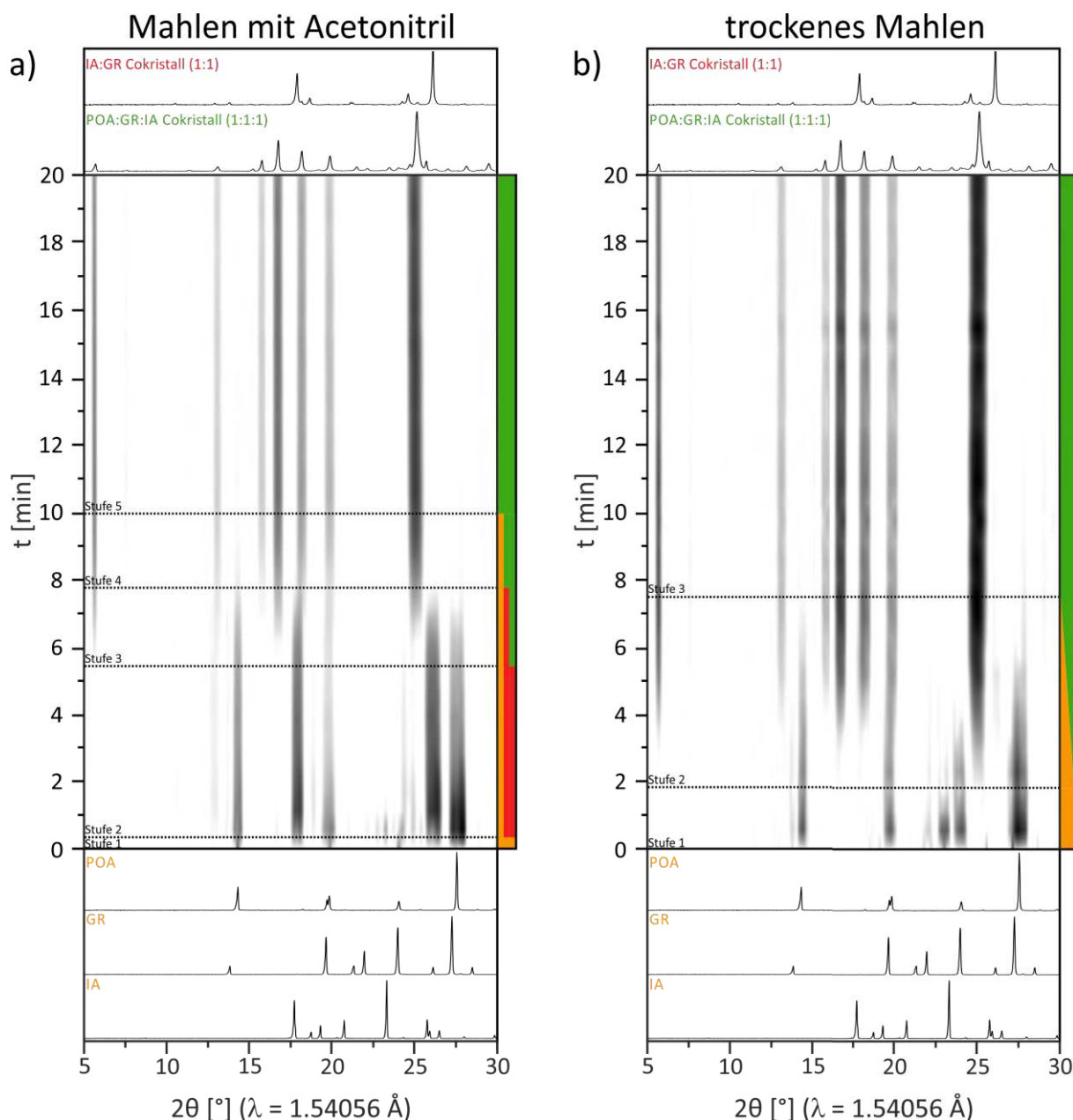


**Abbildung 74:** Untergrundkorrigierte Ramanspektren der binären Verbindungen POA:IA (1:1) und IA:GR (1:1), des neuen ternären Cokristalls POA:GR:IA (1:1:1) und der verwendeten Edukte Pyrazin-2-carbonsäure (POA), Isonicotinamid (IA) und Glutarsäure (GR). Beschriftet sind ausgewählte Ramanbanden der Deformationsschwingung des Aromaten um 1000 cm<sup>-1</sup> und der Ringstretschwingung zwischen 1530-1630 cm<sup>-1</sup>.

Dies sind zum einen die intensivste Ramanbande der Biegeschwingung des Aromaten um 1000 cm<sup>-1</sup> und zum anderen die Ringstretschwingungen zwischen 1530-1630 cm<sup>-1</sup>.<sup>312, 314</sup> Die minimalen Verschiebungen von 1002 cm<sup>-1</sup> und 1602 cm<sup>-1</sup> in IA zu 1008 cm<sup>-1</sup> und 1613 cm<sup>-1</sup> im IA:GR (1:1) Cokristall und dann zu 1021 cm<sup>-1</sup> und 1623 cm<sup>-1</sup> im ternären Cokristall sind ausreichend um die drei Phasen zu unterscheiden. Die Umsetzung von POA zu POA:GR:IA kann anhand der Raman-Verschiebung von 1533 cm<sup>-1</sup> zu 1529 cm<sup>-1</sup> verfolgt werden.

Die Bildung des ternären Cokristalls konnte bestätigt werden, indem die Synthese neben den Einzelkomponenten auch ausgehend von den binären Verbindungen IA:GR (1:1) und POA:IA (1:1) zu demselben Pulverdiffraktogramm führte. Der zeitliche Verlauf der in situ XRD-Messungen zeigt eine direkte und kontinuierliche Bildung des ternären Cokristalls für die trockene Reaktion der binären Verbindungen in Gegenwart des jeweils fehlenden Coformers (Abbildung A.35). Für die Umsetzung des IA:GR (1:1) Cokristalls mit POA bei 50 Hz werden nach 5 min die ersten Reflexe des ternären Cokristalls in den Diffraktogrammen beobachtet, der nach 12 min rein erhalten wird. Ähnlich wie bei der Reaktion von PZA mit dem IA:GR (1:1) Cokristall wird zwischenzeitlich ein Reflex bei 2θ = 22.3° detektiert, der sich keiner bekannten Phase zuordnen lässt. Aufgrund der Parallelen ist es denkbar, dass es sich dabei um ein Polymorph des IA:GR Cokristalls handeln könnte. Für die Reaktion von POA:IA (1:1) in Gegenwart von Glutarsäure wird der ternäre Cokristall bereits nach 1.5 min gebildet und liegt nach 4 min rein vor. Dies deutet auf eine geringere Stabilität von POA:IA im Vergleich zum

IA:GR (1:1) Cokristall hin. Die Bildung des ternären Cokristalls wurde ausgehend von den drei einzelnen Reaktanden Pyrazin-2-carbonsäure, Glutarsäure und Isonicotinamid ohne und mit Zugabe verschiedener Lösungsmittel untersucht. Dabei konnte basierend auf den zeitaufgelösten in situ XRD-Messungen ein unterschiedlicher Reaktionsablauf festgestellt werden (Abbildung 75).



**Abbildung 75:** Zeitlicher Verlauf der in situ XRD-Messungen für das a) lösungsvermittelte Vermahlen mit Acetonitril und b) trockene Vermahlen von Pyrazin-2-carbonsäure, Glutarsäure und Isonicotinamid (1:1:1) bei 50 Hz. Unter LAG-Bedingungen wird in den ersten 30 s der IA:GR (1:1) Cokristall (rot) gebildet (Stufe 2). Dieser wandelt sich mit POA in den thermodynamisch stabileren Cokristall POA:GR:IA (1:1:1) (grün) um, der nach 10 min rein erhalten wird (Stufe 5). Ohne die Zugabe von Lösungsmittel erfolgt die Bildung des ternären Cokristall innerhalb von 8 min direkt aus den Edukten (orange).

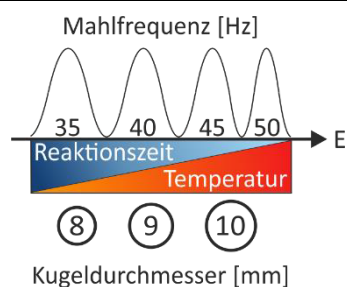
Unter LAG-Bedingungen verläuft die Reaktion über den IA:GR (1:1) Cokristall als Intermediat, der an den Reflexen bei  $2\theta = 17.9^\circ$  und  $26.2^\circ$  zu erkennen ist (Abbildung 75a, Stufe 2). Dieser wandelt sich für das Vermahlen mit Acetonitril nach 5.5 min in den ternären Cokristall um, wobei zunächst ein Dreiphasengemisch mit POA erhalten wird (Stufe 3). Nach circa 8 min sind die Reflexe des binären Cokristalls verschwunden und der ternäre Cokristall liegt nur noch mit POA zusammen vor (Stufe 4). Nach weiteren 2 min mahlen, kann auch der Reflex von POA bei  $2\theta = 14.3^\circ$  nicht mehr in den Diffraktogrammen beobachtet werden, sodass der reine POA:GR:IA Cokristall entstanden ist (Stufe 5).

Ohne die Zugabe von Lösungsmittel wird der ternäre Cokristall im PMMA-Becher bei 50 Hz direkt aus den Edukten gebildet (Abbildung 75b). Der POA:GR:IA Cokristall ist nach 2 min erstmals anhand des Reflexes bei  $2\theta = 25.1^\circ$  in den Pulverdiffraktogrammen erkennbar (Stufe 2). Nach insgesamt 7.5 min haben sich die Edukte vollständig umgesetzt (Stufe 3). Die in situ Raman-Messungen der beiden Reaktionen bestätigen den zeitlichen XRD-Verlauf (Abbildung A.36). In den Ramanspektren kann die intermediäre Bildung des IA:GR (1:1) Cokristalls für den Mahlprozess mit Acetonitril anhand der Ramanbande bei  $1008\text{ cm}^{-1}$  (Biegeschwingung des Aromaten) beobachtet werden. Diese verschiebt sich im Laufe der Reaktion zu  $1021\text{ cm}^{-1}$ , welche dem ternären Cokristall zugeordnet werden kann. Gleichzeitig findet eine Verschiebung der Ramanbande der Ringstretschwingung von Isonicotinamid bei  $1602\text{ cm}^{-1}$  zu  $1613\text{ cm}^{-1}$  im IA:GR (1:1) Cokristall und dann zu  $1623\text{ cm}^{-1}$  im ternären Cokristall statt. Die Umsetzung von POA zu POA:GR:IA kann anhand der Raman-Verschiebung von  $1533\text{ cm}^{-1}$  zu  $1529\text{ cm}^{-1}$  verfolgt werden. Ohne die Zugabe von Lösungsmittel werden in den in situ Raman-Messungen keine der beiden Banden des IA:GR Cokristalls bei  $1008\text{ cm}^{-1}$  und  $1613\text{ cm}^{-1}$  beobachtet. Die kontinuierliche Umsetzung der Reaktanden zum ternären Cokristall kann für Isonicotinamid anhand der Raman-Verschiebung von  $1002\text{ cm}^{-1}$  zu  $1021\text{ cm}^{-1}$  und für POA wiederum von  $1533\text{ cm}^{-1}$  zu  $1529\text{ cm}^{-1}$  verfolgt werden.

Die mechanochemische Bildung des POA:GR:IA (1:1:1) Cokristalls ist ein seltenes Beispiel dafür, dass ein thermodynamisch stabiles Produkt schneller ohne die Zugabe von Lösungsmittel erhalten wird. Der Unterschied der Reaktionszeit von circa 2.5 min für den Mahlvorgang mit ACN (10 min) im Vergleich zu dem Trockenen (7.5 min) kann vermutlich auf die zwischenzeitliche Bildung des IA:GR (1:1) Cokristalls zurückgeführt werden. Im Gegensatz zum Mahlprozess ohne Zugabe von Lösungsmittel, bei dem nur die Reaktanden abgebaut werden müssen und diese dann kontinuierlich zum ternären Cokristall reagieren, wird unter LAG-Bedingungen zusätzlich der binäre Cokristall gebildet, der sich dann in den ternären Cokristall umwandelt. Dabei ist sowohl der Aufbau als auch der Abbau des IA:GR (1:1) Cokristalls mit einer gewissen kinetischen Barriere verbunden, wodurch die Bildung des ternären Cokristalls verlangsamt wird. Die intermediäre Bildung des IA:GR Cokristalls anstelle von POA:IA, trotz der höheren Stabilität, basiert vermutlich auf der kinetisch bevorzugten Bildung der stärkeren Wasserstoffbrückenbindung. Das Lösungsmittel fungiert als eine Art Katalysator, der die Aktivierungsenergie senkt und somit die Entstehung des binären Cokristalls überhaupt erst ermöglicht. Ein Vergleich des in situ XRD-Verlaufs mit ACN

gegenüber denen mit Ethanol und Hexan zeigt in allen drei Fällen die Bildung des IA:GR (1:1) Cokristalls nach 30 s (Abbildung A.37). Dies ist ein Indiz dafür, dass beim Abbau der Edukte in der Induktionszeit, der Einfluss des Lösungsmittels eher auf einem physikalischen Effekt als auf den chemischen Eigenschaften beruht. Das Lösungsmittel dient in diesem Fall als eine Art Schmiermittel, dass die Mobilität der Reaktanden erhöht und gleichzeitig die Stabilität der Partikel durch eine Verringerung der Grenzflächenspannung im Festkörper herabsetzt.<sup>25</sup> Die Zeit zur Umwandlung und Reaktion der Reaktanden zum reinen Produkt wird hingegen maßgeblich durch die Natur des Lösungsmittels bestimmt. Während der ternäre Cokristall mit Acetonitril in 10 min rein erhalten wird, werden mit Ethanol und Hexan bis zum Ende des untersuchten Zeitintervalls noch minimal Reflexe von POA bei  $2\theta = 14.3^\circ$  und  $27.6^\circ$  beobachtet. Die Umwandlungszeit des IA:GR (1:1) Cokristalls zum ternären Cokristall ist hingegen für ACN und Ethanol vergleichbar. Die Reaktion mit Hexan ist die langsamste von den drei LAG-Synthesen. Diese Beobachtungen legen nahe, dass die Polarität und Möglichkeit zur Wasserstoffbrückenbindungsbildung eines Lösungsmittels einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktionszeit mechanochemischer Umwandlungen haben. Polare Lösungsmittel wie ACN und Ethanol führen dabei häufig zu einer schnelleren Umsetzung als unpolare wie Hexan. Dies lässt sich mit einer besseren Löslichkeit der Reaktanden erklären, woraus eine Erhöhung der Diffusionsrate resultiert.<sup>126</sup> Für eine erfolgreiche Cokristallbildung ist es hingegen nicht erforderlich, dass alle Reaktanden in dem verwendeten Lösungsmittel gut löslich sind.<sup>13, 129, 166</sup> Die in situ Untersuchungen der ternären Cokristalle haben gezeigt, dass diese aus den einzelnen Reaktanden und direkt aus den binären Cokristallen, ohne vorherige Zersetzung in die Einzelkomponenten, gebildet werden können. Der Reaktionsverlauf wird dabei maßgeblich durch die Wahl der Reaktionsbedingungen beeinflusst. Während eine Verringerung der Mahlfrequenz zu einer Verlangsamung der Reaktion führt, beschleunigt die Zugabe von Lösungsmittel im Allgemeinen die Reaktionsgeschwindigkeit. Die Voraussetzung dafür ist, dass zwischendurch keine weiteren Phasen gebildet werden, die den kinetischen Fortgang der Reaktion verändern. Die Verringerung der Aktivierungsbarriere unter LAG-Bedingungen hat ihren Ursprung in der Abnahme der Stabilität und Verbesserung der Durchmischung der Reaktandenpartikel. Die Vermischung und Erneuerung der Partikeloberfläche sind abhängig von der Mahlfrequenz und bei Zugabe einer Flüssigkeit von deren Löslichkeitsvermögen, welches von den chemischen Eigenschaften des Solvens diktiert wird. Diese Erkenntnisse bestätigen einen Diffusionsmechanismus für die mechanochemische Cokristallbildung.

### 4.4. In situ Untersuchungen des Einflusses von Mahlparametern auf die Induktions- und Reaktionszeit mechanochemischer Reaktionen



H. Kulla, F. Fischer, S. Benemann, K. Rademann, F. Emmerling,  
„The effect of the ball to reactant ratio on mechanochemical reaction  
times studied by in situ PXRD”  
*Crystengcomm* **2017**, 19, 3902-3907.

#### Kurzzusammenfassung

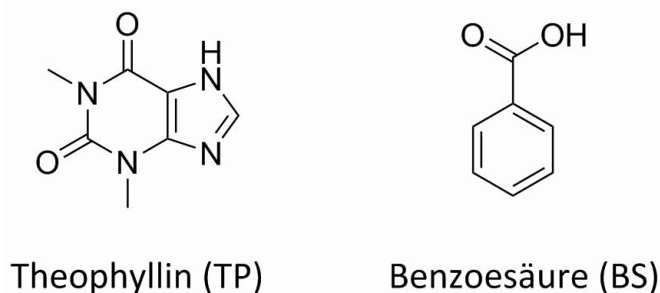
- Die Reaktionszeit nimmt mit sinkender Reaktandenmasse ab, unabhängig davon ob die Gesamtmasse durch einen inerten Füllstoff konstant gehalten wird. Dies kann mit der Erhöhung der mechanischen Einwirkung durch Zunahme des Kugel- zu Reaktandenmassen-Verhältnisses (BRR) erklärt werden.
- Induktions- und Reaktionszeiten nehmen mit steigender Mahlfrequenz und größer werdendem Kugeldurchmesser ab und dabei steigt die Temperatur.
- Die Induktionsphase geht mit einer Aktivierungstemperatur einher, die näherungsweise unabhängig von den Mahlparametern ist.
- Das Vormahlen der Edukte führt zu keiner Beschleunigung der Reaktion, da keine frische Oberfläche vorliegt und die Induktionstemperatur zum Teil später erreicht wird.
- Entscheidend für die Umsetzung ist die Vermischung der Reaktanden und die Maximierung der Stoßenergie, die von den Kugeln auf das Pulver übertragen wird.
- Die Reaktion mit einer Kugel verläuft genauso oder schneller als mit zwei Kugeln.

Mechanochemische Prozesse bilden einen wichtigen Zweig der Grünen Chemie, da neben der Reduzierung von Lösungsmittel häufig auch die Ausbeuten höher als bei konventionellen Synthesen sind.<sup>291, 315-316</sup> Dabei kann die Effizienz durch eine Optimierung der Reaktionsbedingungen noch gesteigert werden.<sup>33</sup> Systematische Untersuchungen zum Einfluss von Mahlparametern wie der Mahlfrequenz oder Größe der Mahlkugeln wurden für organische Reaktionen vor allem von der Gruppe um Stolle durchgeführt.<sup>37, 39, 317</sup> Für anorganische Reaktionen wird fast ausschließlich das Verhältnis von Kugel- zu Pulvermasse (ball to powder weight ratio, BPR) berücksichtigt.<sup>30, 40-41</sup> Eine Reaktionsführung unter LAG-Bedingungen ist oft von Vorteil, da wie in den vorherigen Kapiteln beschrieben die Reaktionszeiten deutlich verringert werden können. Die Zugabe von Lösungsmittel kann jedoch unerwünscht sein, wenn dadurch die Bildung von Solvaten<sup>318</sup> oder anderen Polymorphen<sup>319</sup> verhindert wird. Für diesen Fall sollte es Möglichkeiten geben auch trockene Mahlvorgänge zu beschleunigen. Dahingehend war es das Ziel den Einfluss von Mahlparametern auf die Reaktionszeit, der mechanochemischen Bildung von Cokristallen unter trockenen Bedingungen, mit Hilfe von in situ XRD-Messungen zu untersuchen. Zum Zeitpunkt der Versuche existierten, trotz der Popularität der mechanochemischen Synthese

von Cokristallen, keine Veröffentlichungen, die sich mit dem Einfluss von Mahlparametern auf die Bildung von Cokristallen befassten.<sup>320</sup>

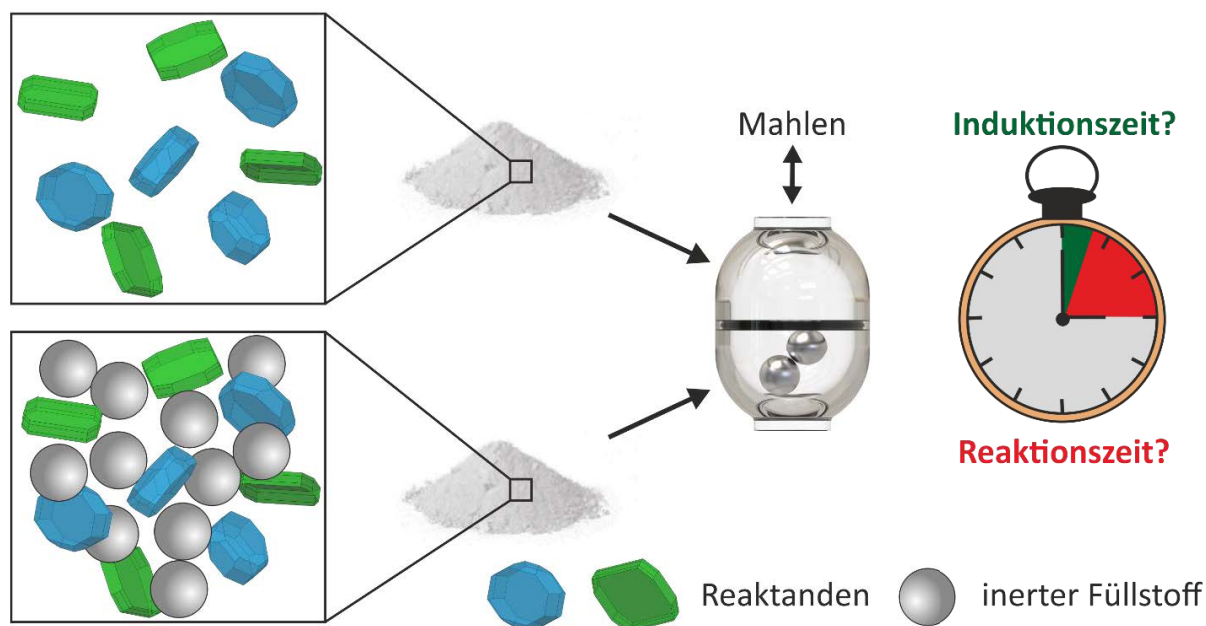
#### 4.4.1 Einfluss der Reaktandenmasse

Als erstes wurde der Einfluss der Reaktandenmasse auf die Reaktionszeit der mechanochemischen Cokristallbildung von Theophyllin (TP) mit Benzoesäure (BS) untersucht (Abbildung 76).



**Abbildung 76:** Molekülstrukturen der Edukte Theophyllin und Benzoesäure.

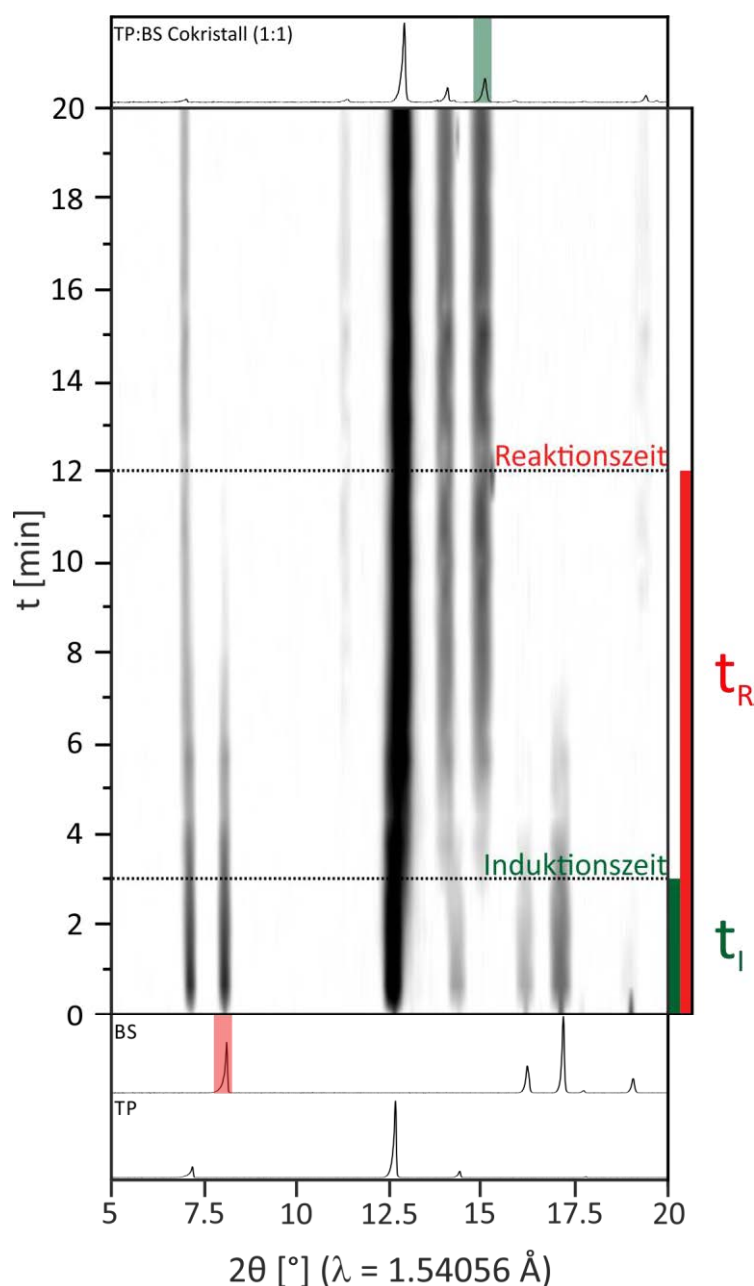
Dazu wurde Theophyllin mit Benzoesäure im Verhältnis von 1:1 für eine Gesamtmasse von 400-1000 mg für 20 Minuten bei 50 Hz mit zwei 10 mm Stahlkugeln (8 g) im PMMA-Becher vermahlen und dabei zeitaufgelöst in situ Röntgenpulverdiffraktogramme aufgenommen. In einem zweiten Experiment wurde unter sonst analogen Bedingungen die Gesamtmasse durch die Zugabe von amorphem  $\text{SiO}_2$  konstant bei 1 g gehalten. Um die beiden Versuchsreihen besser vergleichen zu können, wird das Kugel- zu Reaktandenmassen-Verhältnis (ball to reactants weight ratio, BRR) eingeführt. Die Einwaagen und entsprechenden BRRs der Versuche ohne und mit Zugabe von  $\text{SiO}_2$  sind in Tabelle A.5 und A.6 dargestellt. Die Idee hinter der Verwendung von amorphem  $\text{SiO}_2$  war, dass dieses kein störendes Signal in den in situ XRD-Messungen erzeugt und als inerter Füllstoff die Reaktandenmischung verdünnt. Dadurch können der Einfluss der Reaktandenmasse auf die Induktions- und Reaktionszeit und mögliche Diffusionseffekte bei einer konstanten Gesamtmasse untersucht werden. Eine schematische Darstellung des Konzepts ist in Abbildung 77 gezeigt.



**Abbildung 77:** Schematische Darstellung zur Untersuchung des Einflusses der Reaktandenmasse auf die Reaktionszeit ohne  $\text{SiO}_2$  (oben) und mit  $\text{SiO}_2$  (unten) als inertem Füllstoff.

Als Modellreaktion für die Untersuchungen wurde die Bildung des Cokristalls TP:BS (1:1) ausgewählt, dessen Synthese und Kristallstruktur bekannt ist.<sup>321</sup> In situ XRD-Messungen zeigen einen direkten Verlauf von den Edukten zum Produkt (Abbildung 78).<sup>233</sup> Von Vorteil ist außerdem, dass die Edukt- und Produktreflexe sich nicht überlagern und selbst unter trockenen Bedingungen die Phasen hochkristallin vorliegen. Dies ist eine Voraussetzung für die Detektion selbst geringer Reaktandenmengen. Es wurden wasserfreie Edukte verwendet, um einen kinetischen Lösungsmittelleffekt auszuschließen. Für die Auswertung der in situ XRD-Verläufe der verschiedenen Reaktandenmassen wurde für die Induktionszeit  $t_i$  der Reflex des Cokristalls bei  $2\theta = 15.1^\circ$  verwendet. Die Induktionszeit entspricht der Differenz aus der Startzeit und dem ersten Auftreten des Produktreflexes von TP:BS (1:1) (Abbildung 78, grün). Die Reaktionszeit  $t_R$  wurde anhand des verschwindenden Reflexes von Benzoesäure bei  $2\theta = 8.1^\circ$  bestimmt. Die Reaktionszeit entspricht der Differenz aus Start- und Endzeit der Reaktion (Abbildung 78, rot).

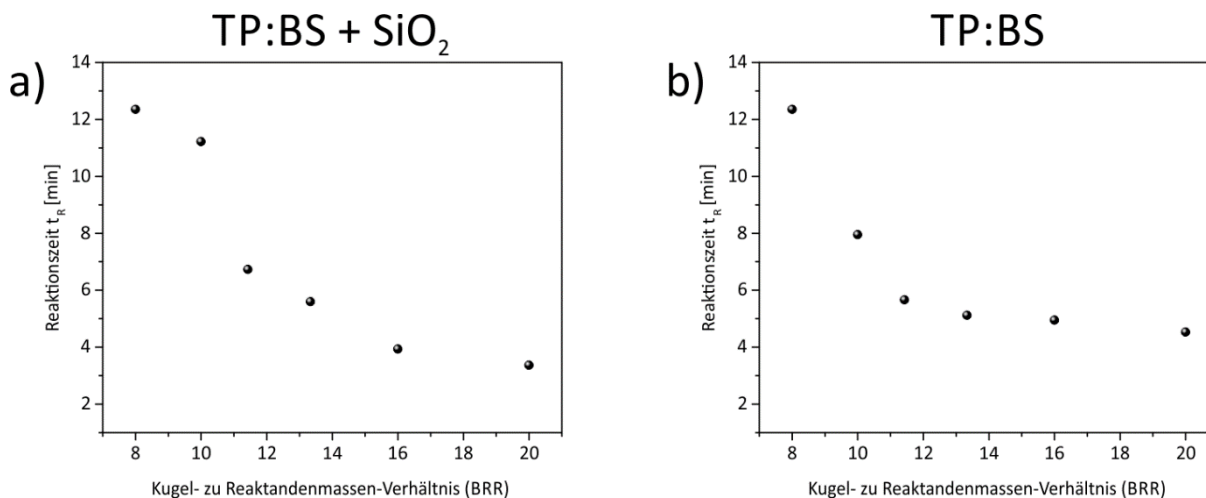




**Abbildung 78:** Zeitlicher Verlauf der in situ XRD-Messung für das trockene Vermahlen von Theophyllin und Benzoesäure (1:1) bei 50 Hz für eine Gesamtmasse von 1 g. Die Induktionszeit  $t_i$  (grün) entspricht der Differenz aus der Startzeit und dem ersten Auftreten des Produktreflexes von TP:BS (1:1). Dafür wurde der Cokristallreflex bei  $2\theta = 15.1^\circ$  verwendet. Die Reaktionszeit  $t_R$  entspricht der Differenz aus Start- und Endzeit der Reaktion. Das Ende der Reaktion wurde anhand des verschwindenden Reflexes von Benzoesäure bei  $2\theta = 8.1^\circ$  bestimmt.

Für die Synthesen in Gegenwart von  $\text{SiO}_2$  wurde erwartet, dass die Reaktion mit sinkendem Reaktandanteil (steigendem BRR) langsamer verläuft. Da es bei einer diffusionskontrollierten Reaktion statistisch weniger wahrscheinlich sein sollte, dass die Reaktanden aufeinandertreffen, um zu reagieren. Die Auswertung der in situ XRD-Verläufe zeigt jedoch das Gegenteil. Die Reaktionszeit für die Cokristallbildung verringert sich mit abnehmender

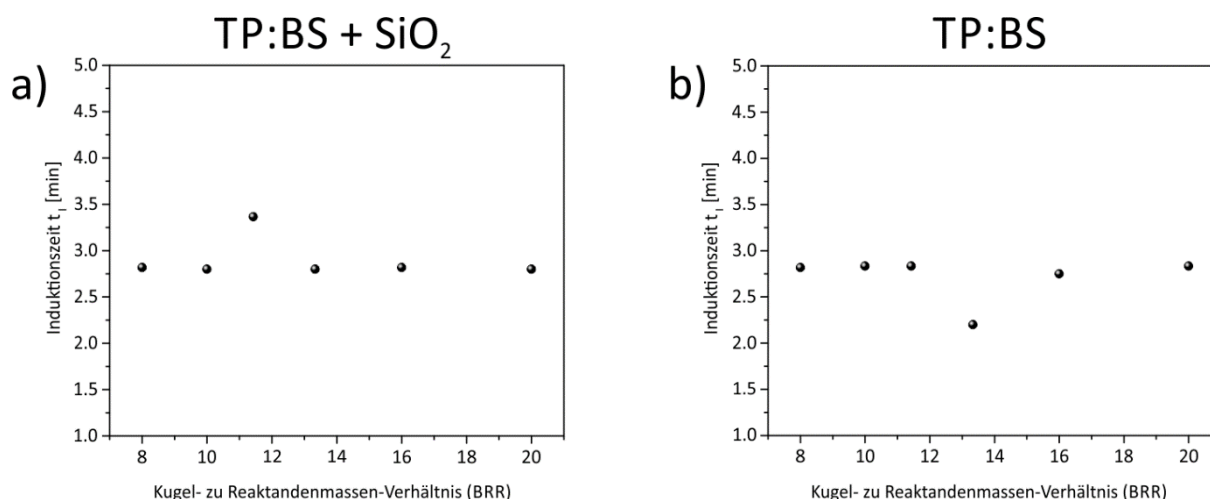
Reaktandenmasse (steigendem BRR). Der gleiche Trend wurde auch für die Reaktion ohne Zusatz von  $\text{SiO}_2$  als inertem Füllstoff erhalten (Abbildung 79).



**Abbildung 79:** Reaktionszeiten für die Cokristallbildung von TP:BS (1:1) unter trockenem Vermahlen bei 50 Hz als Funktion des Kugel- zu Reaktandenmassen-Verhältnisses (BRR). a) Reaktionsansatz von TP und BS (1:1) mit Gewichtsanteilen von 40-100 wt%, die Gesamtmasse wurde durch Zugabe von  $\text{SiO}_2$  bei konstant 1 g gehalten und b) Reaktionsansatz von TP und BS (1:1) mit Gesamtmassen von 400-1000 mg ohne Zusatz von  $\text{SiO}_2$ . Die Kugelmasse betrug konstant 8 g, wodurch BRR-Werte mit sinkendem Reaktandenmasse von 8-20 erhalten wurden.

Aus dem Vergleich der Reaktionszeiten mit und ohne  $\text{SiO}_2$  lässt sich schließen, dass die Zugabe von  $\text{SiO}_2$  keinen signifikanten Einfluss auf die Reaktionszeit hat. Eine vermeintliche Einschränkung des Massentransports wird scheinbar durch eine effektive Vermischung der Reaktanden überwunden. In diesem Fall bedeutet dies, dass bei einer Mahlfrequenz von 50 Hz die Diffusion und Zusammenstöße der Reaktanden weniger von der Konzentration, sondern vielmehr von der Mahlfrequenz abhängig sind. Nichtsdestotrotz wird die Reaktionszeit um das vierfache verringert, wenn das BRR von 8 auf 20 erhöht wird. Dies ist darauf zurückzuführen, dass mit sinkender Reaktandenmasse der mechanische Eintrag und damit die Stressenergie, die auf das Pulver wirkt, zunimmt. Die Stressenergie bezieht sich dabei auf die maximale Energie, die während einer einzelnen Kollision auf das Pulver wirkt.<sup>28</sup> Aus der Literatur ist bekannt, dass diese abhängig von dem Verhältnis von Kugel- zu Pulvermasse (BPR) ist.<sup>28, 99</sup> Der Vergleich der Reaktionszeiten mit und ohne  $\text{SiO}_2$  zeigt jedoch, dass nicht die Gesamtmasse, sondern nur die Reaktandenmasse entscheidend für die Umsetzung ist. Daher ist in diesem Fall die Verwendung des BRRs sinnvoller. Da die Zugabe von Hilfsstoffen und Additiven, die nicht direkt an der Reaktion teilnehmen, sowohl für organische<sup>279, 322-323</sup> als auch anorganische Mahlprozesse<sup>25, 30</sup> recht häufig ist, sollte der besseren Vergleichbarkeit wegen generell das Verhältnis von Kugel- zu Reaktandenmasse verwendet werden. Weitere Gründe, warum die Reaktionszeiten bei Verdünnen der Reaktionsgemisches mit  $\text{SiO}_2$  nicht zunehmen, könnte die Größe und Anzahl der verwendeten Mahlkugeln sein. Eine kürzlich erschienene in situ XRD-Studie der polymorphen Umwandlung von Koffein in Abhängigkeit von der Mahlkugelgröße kommt zu dem Schluss, dass die Anzahl der vom mechanischen Eintrag

erfassten Partikel mit der Größe der Mahlkugel zunimmt, da sich dabei auch die Oberfläche der Kugel erhöht.<sup>324</sup> Die vermeintlich verringerte Vermischung in Gegenwart von  $\text{SiO}_2$  wird also durch die große Kontaktoberfläche der verwendeten 10 mm Stahkugeln und der damit einhergehenden erhöhten Wahrscheinlichkeit von Kollisionen zwischen Kugel und Reaktandenpartikel ausgeglichen. Hinzu kommt, dass das  $\text{SiO}_2$ -Pulver die mechanische Einwirkung scheinbar nicht dämpft, sondern die Stoßenergie an die Reaktanden weiter gibt. REM-Aufnahmen vor und nachdem Mahlen zeigen, dass die verwendeten 9-13  $\mu\text{m}$  großen, hohlen  $\text{SiO}_2$ -Partikel während der Reaktion intakt bleiben (Abbildung A.38). In den Elektronenmikroskopieaufnahmen ist eine bevorzugte Adsorption der Produktkristallite auf der  $\text{SiO}_2$ -Oberfläche erkennbar. Dies scheint aber keinen signifikant messbaren Einfluss auf die Geschwindigkeit der Reaktionen zu haben. Die Beschleunigung der Reaktion mit steigendem BRR könnte theoretisch auch auf einen Anstieg der Temperatur im Becher zurückgehen. Eine vorherige in situ XRD-Studie konnten zeigen, dass die Reaktionsgeschwindigkeit mit steigender Temperatur zunimmt, wenn der Mahlbecher vor der Reaktion von außen erwärmt wird.<sup>325</sup> Prinzipiell führt eine Variation des Becherfüllgrades nach der Mahlfrequenz zu der zweitgrößten Temperaturänderung im Becher.<sup>326</sup> Da die Reaktionen in Gegenwart von  $\text{SiO}_2$  bei einer konstanten Gesamtmasse und aufgrund der ähnlichen Dichten der Feststoffe auch bei einem konstanten Volumen durchgeführt wurden, scheidet eine Temperaturänderung mit steigenden BRR als Erklärung aus. Wahrscheinlicher ist, dass mit steigendem BRR der mechanische Eintrag und damit die Stoßenergie, die bei Kollision von den Kugeln auf die Partikel übertragen wird, zunimmt, wodurch es zu einer schnelleren Umsetzung der Reaktanden kommt. Bei der Wiederholung der Versuche konnte eine gute Reproduzierbarkeit der Reaktionszeiten in Gegenwart von  $\text{SiO}_2$  festgestellt werden (Abbildung A.39). Ohne die Zugabe von  $\text{SiO}_2$  wurde besonders für eine Reaktandenmasse von 800 mg ein Unterschied in der Reaktionszeit beobachtet. (Abbildung A.39b). Dies kann vermutlich darauf zurückgeführt werden, dass die in situ Daten für die Reaktionen ohne  $\text{SiO}_2$  während zwei verschiedenen Strahlzeiten erhalten wurden. In der zweiten Messzeit wurden, aufgrund eines besseren Signal- zu Rauschverhältnisses, systematisch längere Reaktionszeiten bestimmt. Zusätzlich zu den Reaktionszeiten wurden auch die Induktionszeiten aus den in situ XRD-Messungen für die Cokristallbildung mit und ohne Zugabe von  $\text{SiO}_2$  berechnet. Dabei wurde für beide Versuchsreihen eine konstante Induktionszeit für alle untersuchten Reaktandenmassen festgestellt (Abbildung 80).



**Abbildung 80:** Induktionsszeiten für die Cokristallbildung von TP:BS (1:1) unter trockenem Vermahlen bei 50 Hz als Funktion des Kugel- zu Reaktandenmassen-Verhältnisses (BRR). a) Reaktionsansatz von TP und BS (1:1) mit Gewichtsanteilen von 40-100 wt%, die Gesamtmasse wurde durch Zugabe von SiO<sub>2</sub> bei konstant 1 g gehalten und b) Reaktionsansatz von TP und BS (1:1) mit Gesamtmassen von 400-1000 mg ohne Zusatz von SiO<sub>2</sub>. Die Kugelmasse betrug konstant 8 g, wodurch BRR-Werte mit sinkendem Reaktandenmasse von 8-20 erhalten wurden.

Die Abweichung der Induktionsszeiten für verschiedene BRRs liegt innerhalb der Messungenauigkeit von 34 s, der Aufnahmezeit eines Diffraktogramms. Die Ergebnisse weisen eine gute Reproduzierbarkeit auf. (Abbildung A.40). Lediglich für die Wiederholungsmessung der Reaktionen ohne SiO<sub>2</sub> kommt es zu Differenzen. Diese können wiederum mit der aufbaubedingten Variation der Signalintensität zwischen zwei Messzeiten begründet werden. In der Induktionsphase erfolgt die Aktivierung der Reaktanden durch Vermischung, Reduktion der Partikelgrößen und die damit verbundene Bildung einer frischen Oberfläche.<sup>12, 327</sup> Während für die polymorphe Umwandlung einer einzelnen Verbindung teilweise überhaupt keine Induktionsperiode beobachtet wird, besteht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei Mehrkomponentenreaktionen in der Ausbildung von heterogenen Partikel-Partikel Kontakten.<sup>324</sup> Eine in situ Ramanstudie legt nahe, dass die Aktivierungsenergie für eine Cokristallbildung im Bereich von Wasserstoffbrückenbindungen liegt.<sup>328</sup> Dies ist insofern nicht überraschend, da bei der Bildung von Cokristallen keine kovalenten Bindungen in den Edukten gebrochen, sondern nur neue Wasserstoffbrückenbindungen zwischen ihnen geknüpft werden. Dabei werden jedoch mechanische Effekte wie die Partikelzerkleinerung und Ausbildung von Defekten nicht berücksichtigt. Die Aktivierungsenergie ist reaktionsspezifisch und wird von der Zersetzung des Kristallgitters des stabilsten Eduktes bestimmt. Für die Bildung des Cokristall TP:BS (1:1) wird eine Induktionszeit von circa 3 min bei 50 Hz beobachtet. Die Unabhängigkeit der Induktionszeit vom BRR und dem Verdünnen der Reaktandengemisches mit SiO<sub>2</sub> ist wahrscheinlich darauf zurück zu führen, dass die Vermischung und Kontaktbildung zwischen den Reaktandpartikeln im Wesentlichen durch die Mahlfrequenz und Kugeloberfläche bestimmt wird.

Eine alternative Erklärung wäre, dass eine bestimmte Temperatur im Becher erreicht werden muss, bevor die Nukleation des Produkts einsetzt. Die zeitliche Verfolgung des Temperaturverlaufs mechanisch induzierter selbstpropagierender Reaktionen (MSR) mit Hilfe von Thermoemetern bietet dafür einen guten Ausgangspunkt.<sup>40</sup> Bei den MSR handelt es sich um stark exotherme Reaktionen von meistens intermetallischen Verbindungen, die bei der Bildung einen sprunghaften Temperaturanstieg zeigen. Dadurch können Induktions- und Reaktionsphase, allein durch Temperaturmessungen des Mahlbechers, deutlich voneinander unterschieden werden. In der Induktionsphase wird ein kontinuierlicher Temperaturanstieg beobachtet, wobei in Abhängigkeit von der Reaktion eine Temperaturdifferenz im Vergleich zum Beginn des Mahlens von 15 °C<sup>97</sup> bzw. 27 °C<sup>98</sup> gemessen werden konnte. Untersuchungen von MSR in Hochenergie-Kugelmøhlen belegen eine Zunahme der Induktionszeit mit steigender Pulvermasse.<sup>99, 327, 329</sup> Die Zugabe eines inerten Füllstoffes sollte außerdem zu einer längeren Induktionszeit führen, da dadurch die Wärmekapazität zunimmt, dieser aber nicht zur Reaktionswärme beiträgt.<sup>40</sup>

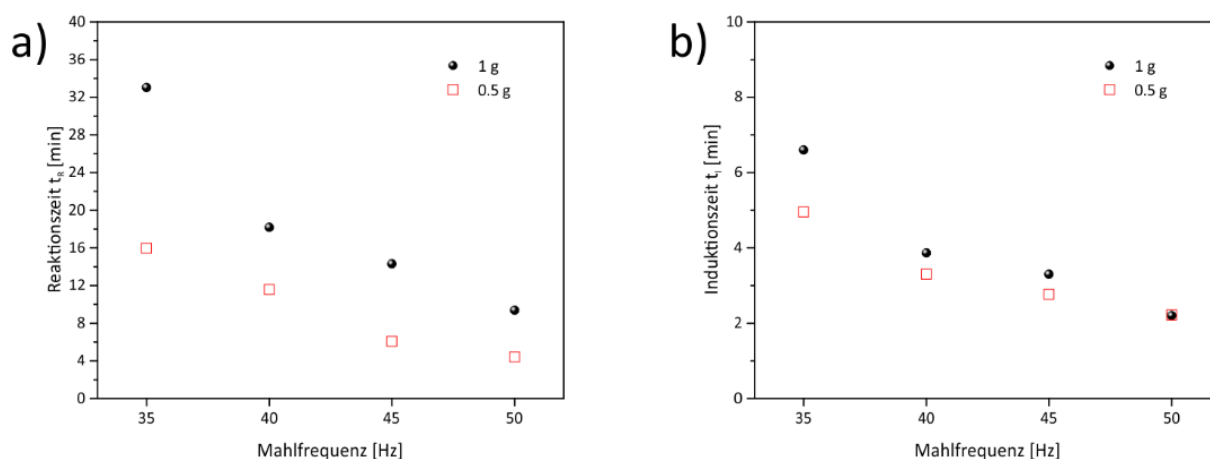
Für die Bildung von Cokristallen kann jedoch im Allgemeinen ein eher geringer Beitrag der Reaktionsenthalpie erwartet werden. Die Temperaturzunahme im Mahlbecher entsteht vielmehr durch Reibung. Diese wird durch Kollision der Mahlkugeln miteinander, den Feststoffen und der Mahlbecherwand erzeugt (siehe Kapitel 4.5). Da die Induktionszeit mit und ohne Zugabe von SiO<sub>2</sub> konstant blieb, konnte zumindest für die untersuchte Cokristallreaktion kein Einfluss der Füllstoffmenge und des BRRs festgestellt werden. Die Literaturergebnisse der MSR-Temperaturmessungen zeigen außerdem eine eher geringe Temperaturzunahme während der Induktionsphase. Eine Erhöhung der Temperatur und damit Abnahme der Induktionszeit mit sinkender Reaktandenmasse ist zwar wahrscheinlich, wird in diesem Fall aber vermutlich von dem mahlfrequenzbedingten Temperatureinfluss übertroffen.<sup>326</sup> Hinzu kommt, dass der Einfluss des BRRs in Hochenergie-Kugelmøhlen wie Planetenmøhlen deutlich ausgeprägter ist, da nicht selten Temperaturen von über 200 °C beobachtet werden,<sup>95</sup> während in Vibrations- und Schwingmøhlen die Temperaturen unter 100 °C bleiben.<sup>94-95, 326, 330</sup> Die durch den mechanischen Energieeintrag erzeugte Temperatur ist daher eher nicht der Grund für die Induktions- und Reaktionszeit, sondern vielmehr die durch Kollision mit den Kugeln erzeugte Kontaktbildung der Partikel untereinander. Dies ist in guter Übereinstimmung mit der kinetischen Beschreibung von Mahlprozessen mit Hilfe der Kollisionstheorie<sup>106</sup> (siehe Kapitel 2.1.5). Diese gilt insbesondere für die Synthese weicher Materialien wie Cokristalle. Eine Möglichkeit zwischen mechanischen und Temperatureffekten zu unterscheiden, wären temperaturkontrollierte in situ Untersuchungen. Dafür könnte ein bereits entwickelter, kühlbarer Mahlbecher verwendet werden.<sup>328</sup>

### 4.4.2 Einfluss der Mahlfrequenz

Der Einfluss der Mahlfrequenz sowie des Kugeldurchmessers und der Anzahl an Kugeln wurde am Beispiel der Reaktion von Pyrazinamid mit Pimelinsäure untersucht. Die Bildung des PZA:PM (1:1) Cokristalls erfolgt, wie in Kapitel 4.1.3 beschrieben, unter trockenen Bedingungen direkt von den Edukten zu dem Form II Cokristall. Die Induktions- und Reaktionszeiten wurden, ähnlich wie im vorherigen Kapitel, aus den zeitaufgelösten in situ XRD-Messungen der mechanochemischen Reaktion bestimmt. Dabei wurde für die Induktionszeit das erstmalige Auftreten des Form II Doppelreflexes bei 24.7° und 24.9° herangezogen, welcher in den in situ Diffraktogrammen als intensivstes, überlagertes Signal vorliegt. Die vollständige Umsetzung der Reaktanden und damit die Reaktionszeit wurde anhand des vollständigen Verschwindens des Pyrazinamidreflexes bei 7.7° detektiert. Alle Versuche wurden zum Vergleich mit einer Reaktandenmasse von 0.5 g und 1 g und mindestens zweimal durchgeführt. Es wurde kein Lösungsmittel hinzugegeben, um einen kinetischen Einfluss dieses auszuschließen.

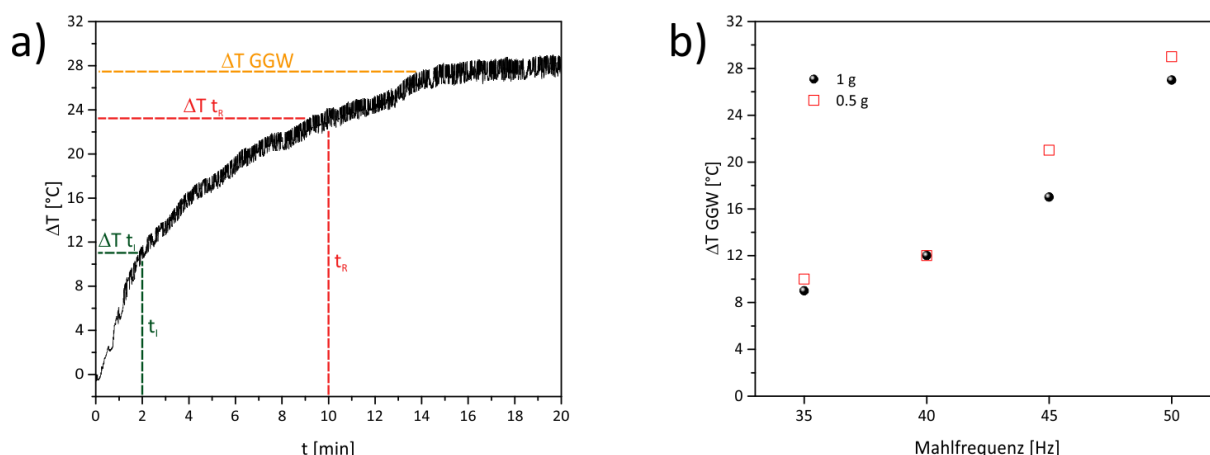
Simultan zu den XRD-Messungen wurde zum ersten Mal auch in situ Thermographie-Bilder mit Hilfe einer IR-Kamera während des Mahlvorgangs aufgezeichnet. Die Thermographie ermöglicht die Abbildung und Messung der räumlichen Temperaturverteilung (Thermogramm) auf Oberflächen. Da der verwendete PMMA-Becher opak ist, d. h. im Spektralbereich des Messsystems keine messbare Transmission der Wärmestrahlung aufweist, ist es möglich durch die sequenzielle Aufzeichnung von Thermogrammen die Temperaturentwicklung der Mahlbecheroberfläche in Echtzeit zu verfolgen. Dadurch können zum einen Temperaturdaten in Bezug zu Mahlparametern gesetzt werden. Zum zweiten ermöglicht dies erstmalig für eine mechanochemische Reaktion den Temperaturverlauf während des Mahlens mit strukturellen Informationen zeitaufgelöst zu korrelieren. Der Vorteil der Thermographie gegenüber häufig verwendeten lokalen Thermoelementen<sup>30, 95, 99, 326, 331-333</sup> ist dabei die kontaktfreie und kontinuierliche Bestimmung der Gesamttemperatur der Mahlbecheroberfläche, wodurch es zu keiner Beeinflussung der Reaktion im Becherinneren kommt. Im Nachfolgenden werden die gemessenen Temperaturen als Differenzen zur Raumtemperatur in  $\Delta T$  [°C] angegeben. Der instrumentelle Versuchsaufbau der Methodenkopplung mit der Thermographie wird ausführlicher in Kapitel 4.5 beschrieben.

Für die Untersuchung des Einflusses der Mahlfrequenz auf die mechanochemische Bildung des PZA:PM Form II Cokristalls wurde die beiden Reaktanden mit einer Gesamtmasse von 0.5 g bzw. 1 g und zwei 10 mm Stahlkugeln bei Mahlfrequenzen von 35, 40, 45 und 50 Hz bis zur vollständigen Umsetzung vermahlen. Die Auswertung der entsprechenden in situ Pulverdiffraktogramme belegt eine Verringerung der Reaktionszeit mit steigender Mahlfrequenz (Abbildung 81a). In Übereinstimmung mit den vorherigen Untersuchungen des TP:BA (1:1) Cokristalls erfolgt die vollständige Umsetzung mit 0.5 g, der geringeren Reaktandenmasse (höherem BRR) schneller als mit 1 g. Eine Erhöhung der Mahlfrequenz führt ebenfalls zu einer Verkürzung der Induktionszeit, wobei der Effekt insgesamt deutlich geringer war und die Induktionszeiten für die beiden untersuchten Reaktandenmassen sich nur minimal unterscheiden (Abbildung 81b). Für eine Mahlfrequenz von 50 Hz sind die Induktionszeiten für beide Massen identisch. Dies ist in guter Übereinstimmung mit den BRR-Ergebnissen und bestätigt die vorherige Vermutung, dass zumindest bei 50 Hz der Einfluss der Mahlfrequenz gegenüber dem Kugel-zu Reaktandenmassen-Verhältnis überwiegt.



**Abbildung 81:** In situ XRD-Ergebnisse, der a) Reaktionszeit und b) Induktionszeit für die PZA:PM (1:1) Cokristallbildung als Funktion der Mahlfrequenz. Es wurde eine Reaktandenmasse von 1 g (schwarze Kugeln) und 0.5 g (rote Quadrate) untersucht.

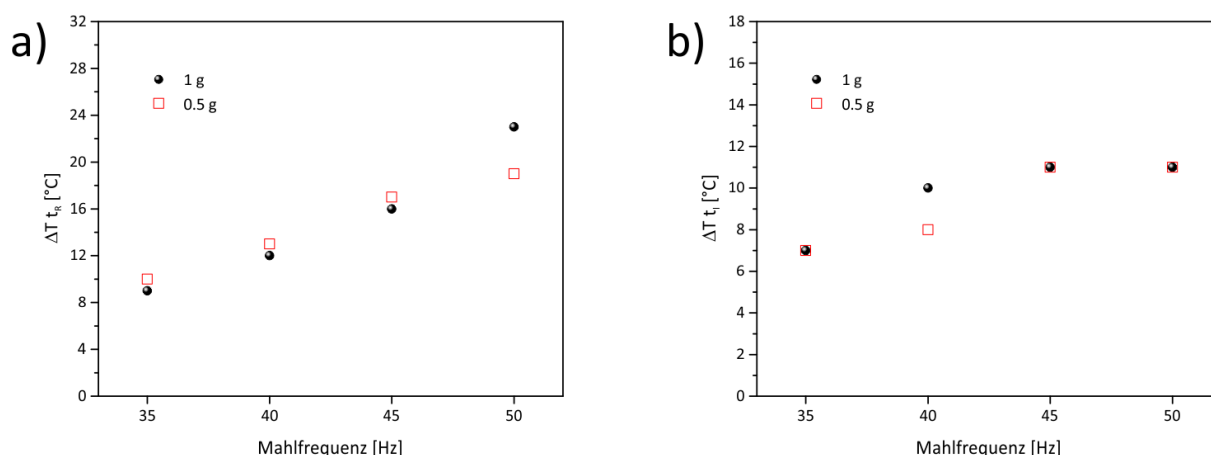
Die Wiederholungsmessungen weisen eine gute Reproduzierbarkeit für die Reaktions- und Induktionszeiten auf, da die Abweichungen innerhalb der Messungenauigkeit der Aufnahmezeit eines Pulverdiffraktogramms von 34 s liegen (Abbildung A.41). Mit Hilfe der in situ Thermographie-Messungen sollte festgestellt werden, ob Temperaturänderungen für die verschiedenen Mahlfrequenzen und Reaktandenmassen verantwortlich sind für die Unterschiede in den Reaktions- und Induktionszeiten. Für die mechanochemische Cokristallbildung von Pyrazinamid mit Pimelinsäure wurde ein Temperaturverlauf beobachtet, der sich in drei Phasen einteilen lässt. Exemplarisch ist in Abbildung 82 der Temperaturverlauf für die Reaktion von 1 g bei 50 Hz gezeigt.



**Abbildung 82:** a) Durch Thermographie-Messungen ermittelter Temperaturverlauf für die Reaktion von Pyrazinamid und Pimelinsäure (1:1) mit einer Gesamtmasse von 1 g bei 50 Hz. Der Temperaturverlauf ist in drei Phasen untergliedert. Die Induktionsphase (grün) mit der Induktionszeit  $t_i$  und der dazugehörigen Temperaturdifferenz  $\Delta T_{t_i}$ , der Reaktionsphase (rot) mit der Reaktionszeit  $t_R$  und der dazugehörigen Temperaturdifferenz  $\Delta T_{t_R}$  und ein weiterer Temperaturanstieg bis ein thermisches Gleichgewicht (GGW) erreicht wird mit der Temperaturdifferenz  $\Delta T_{GGW}$  (orange). b) Die Gleichgewichtstemperatur  $\Delta T_{GGW}$  als Funktion der Mahlfrequenz für Reaktandenmassen von 1 g (schwarze Kugeln) und 0.5 g (rote Quadrate).

In der Induktionsphase (0-2 min) erfolgt die Aktivierung der Reaktanden durch die Zersetzung des Kristallgitters und die Partikel werden zunehmend zerkleinert, wodurch sich gleichzeitig die Oberfläche erhöht. Es kommt zu einem steilen Temperaturanstieg bis zur Induktionszeit  $t_i$  (2 min, grün gestrichelte Linie) bei der die Temperaturdifferenz  $\Delta T_{t_i} = 11$  °C beträgt. Danach steigt die Temperatur weiter kontinuierlich an und es erfolgt die eigentliche Umwandlung der Reaktanden zum Cokristall in der Reaktionsphase, die nach circa 10 min abgeschlossen ist (rot gestrichelte Linie). Dieser Reaktionszeit  $t_R$  kann eine entsprechende Reaktionstemperatur  $\Delta T_{t_R} = 23$  °C zugeordnet werden. Im Falle der Reaktion bei 50 Hz steigt die Temperatur weiter an bis ein Plateau erreicht wird. Dieses entspricht einem Gleichgewichtszustand zwischen dem Aufheizen des Bechers durch Reibung und der Abkühlung aufgrund der Wärmeabgabe an die Umgebung. Insofern dem System keine zusätzliche Energie hinzugefügt oder entzogen wird, bleibt die Temperatur des Mahlbechers konstant und es stellt sich die Gleichgewichtstemperatur  $\Delta T_{GGW} = 27$  °C für 50 Hz ein (orange gestrichelte Linie). Vergleichbare Temperaturverläufe wurden auch für die anderen Frequenzen und eine Reaktandenmasse von 0.5 g beobachtet, wobei mit abnehmender Frequenz eine geringere Aufheizrate festgestellt wurde (Abbildung A.42). Daraus resultiert letztendlich auch die in Abbildung 82b dargestellte Entwicklung der Gleichgewichtstemperaturen  $\Delta T_{GGW}$  als Funktion der Mahlfrequenz. Es ist zu erkennen, dass mit steigender Mahlfrequenz die Gleichgewichtstemperatur zunimmt. In ähnlicher Weise steigt auch die, aus den Thermogrammen ermittelte, Reaktionstemperatur mit zunehmender Mahlfrequenz (Abbildung 83a).





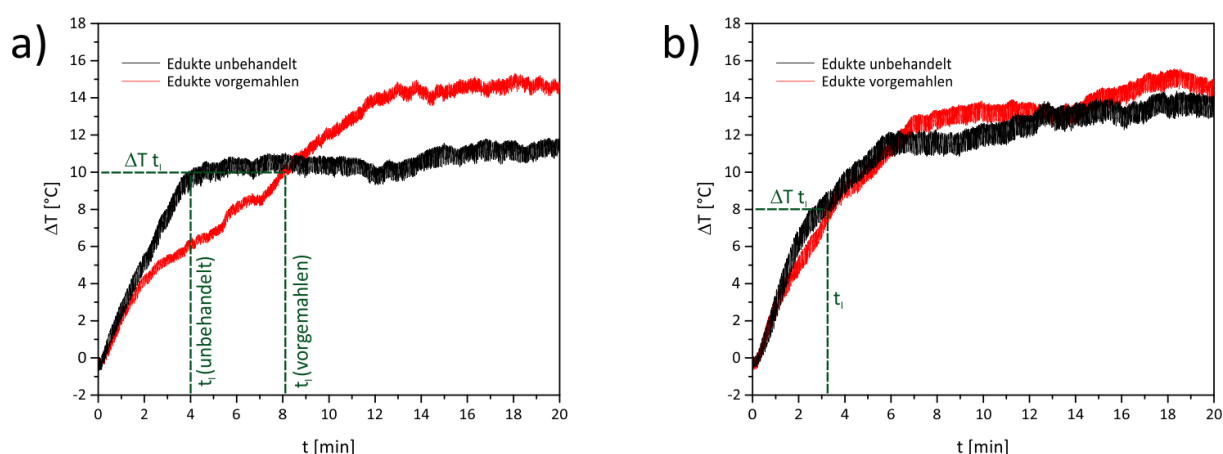
**Abbildung 83:** Durch Thermographie-Messungen ermittelte Temperaturen a) zur Reaktionszeit ( $\Delta T t_R$ ) und b) zur Induktionszeit ( $\Delta T t_i$ ) als Funktion der Mahlfrequenz für eine Reaktandenmasse von 1 g (schwarze Kugeln) und 0.5 g (rote Quadrate).

Aus den vorliegenden Messdaten ist nicht zweifelsfrei ersichtlich, ob ein linearer oder ein anderer Zusammenhang zwischen der Temperatur und der Mahlfrequenz besteht. Zum Vergleich mit den Temperaturmessungen der Cokristallbildung wurden auch die  $\Delta T$  GGW-Werte für das Mahlen von 1 g Pyrazinamid und des leeren Mahlbechers in Abhängigkeit von der Mahlfrequenz mit Hilfe von Thermographie-Messungen bestimmt (Abbildung A.43). Die Temperatur des leeren Mahlbechers nimmt ebenfalls mit der Mahlfrequenz zu, besonders für die hohen Frequenzen, aber deutlich geringer als ein befüllter Becher. Dies kann damit erklärt werden, dass das Pulver die kinetische Energie der Mahlkugeln bei Kollision besser aufnimmt und somit die Temperatur aufgrund von Reibung stärker ansteigt. Im Falle des Mahlens von 1 g PZA werden sogar höhere  $\Delta T$  GGW-Werte als für die Cokristallbildung beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass rheologische Eigenschaften wie die Härte und Beschaffenheit der Pulver und deren Änderung beim Mahlen einen großen Einfluss auf die Temperaturentwicklung haben.<sup>331</sup> Eine in situ Untersuchung der Bildung einer metallorganischen Gerüstverbindung mit Hilfe eines Temperatursensors im Mahlbecher kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass die Temperaturentwicklung im Mahlbecher im Wesentlichen von Reibungseffekten bestimmt wird. Die Autoren beobachten in guter Übereinstimmung zu den eigenen Ergebnissen einen monotonen Anstieg der Temperatur für den leeren Becher, das Mahlen eines einzelnen Edukts, aber auch für die Reaktion.<sup>333</sup> Für die Bildung des PZA:PM Cokristalls trifft dies auch zu (siehe Abbildung 82a und A.42), in Kapitel 4.5 wird jedoch gezeigt werden, dass dies nicht immer der Fall ist. Die Vermutung eines lineareren Zusammenhangs zwischen der Mahlfrequenz und der Temperatur im Mahlbecher wurde erst kürzlich geäußert. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die beobachteten Temperaturunterschiede für den untersuchten Frequenzbereich eher gering waren und die Becherinnentemperatur nur einmalig nach dem Mahlvorgang mit einer Messungenauigkeit von  $\pm 2$  °C bestimmt wurde.<sup>334</sup> Im Vergleich dazu liegt die Messunsicherheit der in situ Thermographie-Messungen bei  $\pm 1$  °C, in diesem Rahmen zeigten die ermittelten Reaktions- und Induktionstemperaturen eine gute Reproduzierbarkeit (Abbildung A.44). Bei Betrachtung

der Reaktionszeit (Abbildung 81a) fällt auf, dass diese auf eine ähnliche Weise mit der Mahlfrequenz abnimmt wie die Temperatur zunimmt. Zeitgleiche in situ Studien konnten zeigen, dass die Reaktionsrate in der Tat von der Becheraußentemperatur abhängt.<sup>325, 328</sup> Ein möglicher exponentieller Zusammenhang zwischen der Reaktionszeit und der Mahlfrequenz wird durch Untersuchungen von Andersen und Mack gestützt, die für eine mechanochemische Diels-Alder-Reaktion eine exponentielle Zunahme der Ausbeute mit steigender Frequenz beobachteten. Außerdem konnten sie zeigen, dass die Reaktionszeit und Ausbeute durch eine Erhöhung der Bechertemperatur positiv beeinflusst werden können. Dafür ist es jedoch notwendig, dass Mahlen und Heizen gleichzeitig stattfinden.<sup>332</sup> Ein experimenteller Beweis für die Notwendigkeit des mechanischen Energieeintrags und der damit verbunden Vermischung ist, dass selbst bei einer Temperatur von 100 °C im Ofen nach mehreren Tagen keine Umsetzung von Pyrazinamid und Pimelinsäure zum Cokristall beobachtet werden konnte. Gegen die alleinige Verantwortung der Temperatur für die ermittelten Reaktionszeiten sprechen folgende Beobachtungen. Zum einen wurden für die Reaktandenmassen von 0.5 g und 1 g sehr ähnliche  $\Delta T$  GGW- (Abbildung 82b) bzw.  $\Delta T$   $t_R$ -Werte (Abbildung 83a) gefunden. Diese erklären somit nicht die ungefähre Verdopplung der Reaktionszeit bei einer Verdopplung der Masse.

Die Reaktionszeit hängt vielmehr von dem mechanischen Energieeintrag und der Vermischung der Reaktanden ab. Eine steigende Mahlfrequenz führt zur Erhöhung beider Faktoren und damit zur Reduktion der Reaktionszeiten. Hinzu kommt, dass sich das BRR für eine Gesamtmasse von 0.5 g verdoppelt, wodurch der mechanische Energieeintrag ebenfalls zunimmt, die Temperatur sich aber scheinbar wenig ändert. Als zweites fällt auf, dass sich für eine Mahlfrequenz von 35 Hz die Reaktionszeit beider Gesamtmassen stärker unterscheiden und insbesondere für 1 g die Reaktionszeit im Vergleich zu 40 Hz drastisch zunimmt (Abbildung 81a). Die dazugehörigen Temperaturen erklären diese Beobachtung nicht. So sind zum einen die Temperaturen bei 35 Hz für beide Massen nahezu identisch und es zeigt sich auch keine abrupte Temperaturabnahme im Vergleich zu 40 Hz (Abbildung 82b und 83a). Daraus lässt sich schließen, dass vor allem bei niedrigeren Frequenzen die Vermischung und Statistik reaktiver Kugel-Reaktand-Kollisionen für die Reaktionszeit ausschlaggebend sind. Im Allgemeinen nimmt in der Reaktionsphase die Wahrscheinlichkeit mit zunehmender Reaktandenmasse ab, dass unreaktierte Ausgangsstoffe von den Mahlkugeln erfasst werden, daher liegt die Reaktionszeit von 1 g deutlich über der von 0.5 g. Da niedrige Mahlfrequenzen eine geringere mechanische Aktivierung nach sich ziehen, erfolgt die Produktbildung mit derselben Rate, wie eine frische Oberfläche geschaffen wird. Im Gegensatz dazu findet für hohe Mahlfrequenzen eine rasche mechanische Aktivierung statt, die zu einer schnellen Umsetzung führt.<sup>334</sup> Dadurch werden für kleine Mahlfrequenzen zum Teil auch andere kinetische Verläufe festgestellt.<sup>331, 334</sup> Diese sind unter Umständen auch auf eine andere, zum Beispiel rollende Kugelbewegung und damit andere mechanische Kräfte wie Scherkräfte zurückzuführen.<sup>35, 94</sup> Die Abnahme der Induktionszeit mit steigender Mahlfrequenz lässt sich ebenfalls mit einem höherem mechanischen Energieeintrag erklären, wobei die

Zeitunterschiede zwischen den Frequenzen und unterschiedlichen Massen im Vergleich zur Reaktionszeit deutlich geringer sind (Abbildung 81). Die, aus den Thermogrammen ermittelten, Temperaturen in der Induktionsphase zeigen keine Abhängigkeit von der Mahlfrequenz, so wurde im Mittel ein  $\Delta T_{t_i}$  von rund 10 °C gemessen. Wenn die Induktionszeit demnach nur von der mechanischen Aktivierung und der damit einhergehenden Zerkleinerung der Partikel, die zu einer Erhöhung der Oberfläche führt, abhängt, dann sollte eine vorherige Verringerung der Partikelgröße zu einer Abnahme der Induktionszeit führen. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden Pyrazinamid und Pimelinsäure einzeln für 20 min vorgemahlen und anschließend bei 40 Hz zur Reaktion gebracht. Für eine Gesamtmasse von 1 g bewirkte das Vormahlen der Edukte im Vergleich zu den unbehandelten Ausgangsstoffen entgegen der Erwartungen eine Verlangsamung, da sowohl die Induktionszeit als auch die Reaktionszeit zunahm. So dauerte es mit den vorgemahlenen Edukten 8.2 min statt 4 min bis sich der Form II Cokristall gebildet hat und die Reaktion war bei 40 Hz erst nach 23.7 min gegenüber 18.2 min für die unbehandelten Edukte abgeschlossen. Für eine Reaktandenmasse von 0.5 g konnte hingegen kein Effekt der vorgemahlenen Edukte beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung für dieses widersprüchliche Verhalten liefern die Temperaturverläufe der vier untersuchten Reaktionen (Abbildung 84).



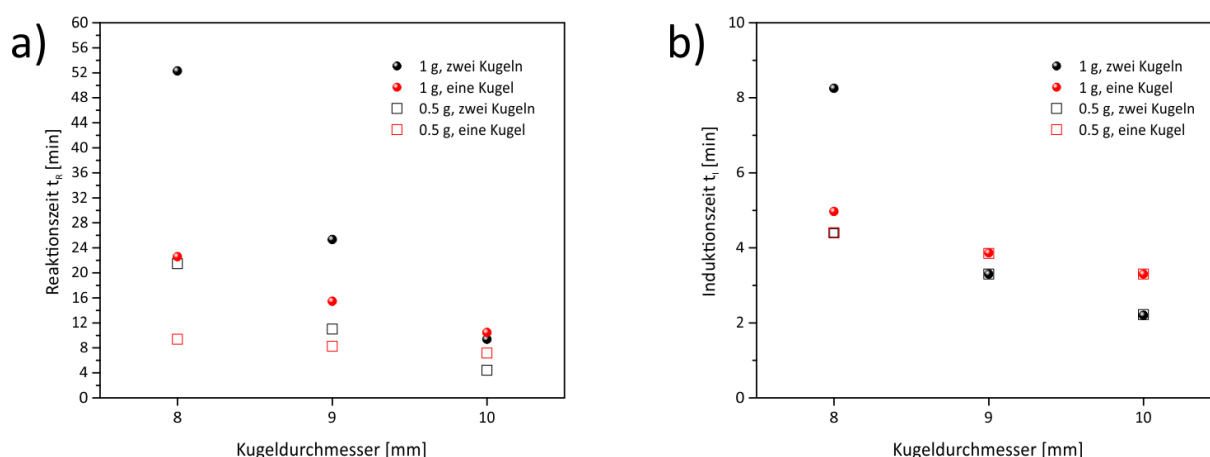
**Abbildung 84:** Temperaturverläufe der Cokristallbildung von Pyrazinamid mit Pimelinsäure (1:1) unter trockenen Bedingungen bei einer Mahlfrequenz von 40 Hz für eine Reaktandenmasse von a) 1 g und b) 0.5 g. Es werden die Temperaturverläufe für die unbehandelten Edukte (schwarze Linie) mit denen zuvor gemahlener Edukte (rote Linie) verglichen. Die grün gestrichelten Linien markieren die aus XRD-Messungen erhaltenen Induktionszeiten  $t_i$  und die dazugehörige Induktionstemperatur  $\Delta T_{t_i}$ .

Die Temperaturverläufe für 1 g zeigen zu Beginn einen steilen Temperaturanstieg, der für die vorgemahlenen Reaktanden (Abbildung 84a, rote Linie) aber schnell abflacht, wodurch die Induktionstemperatur  $\Delta T_{t_i}$  erst nach 8.2 min ( $t_i$  (vorgemahlen)) statt nach 4 min ( $t_i$  (unbehandelt)) erreicht wird. Dies spricht dafür, dass die Nukleation des Produkts erst einsetzt, wenn eine gewisse kritische Aktivierungstemperatur erreicht wird. Ein Grund für die geringere Aufheizrate des Mahlbechers für die vorgemahlenen Edukte könnte sein, dass das Pulver feiner vorliegt und die Partikel nicht mehr zerkleinert werden müssen, wodurch weniger Reibung entsteht. Denn mit Abnahme der Korngröße ändern sich auch die

mechanischen Eigenschaften, wodurch es zu einer Abnahme der übertragenden Energie von den Kugeln auf das Pulver kommt.<sup>335</sup> Die verlangsamte Reaktion mit vorgemahlenen Pulvern ist kein Einzelfall und konnte auch schon für mechanochemische Legierungsbildungen beobachtet werden.<sup>335-336</sup> Für eine Reaktandenmasse von 0.5 g unterscheiden sich die Temperaturverläufe nur minimal und die Induktionstemperatur  $\Delta T_{t_i}$  von 8 °C wird auch für die vorgemahlenen Edukte nach circa 3.5 min erreicht (Abbildung 84b). Einen geringen bis keinen Effekt des Vormahlens wurde auch von Hutchings *et al.* für eine Knövenagelreaktion gefunden.<sup>331</sup> Die Unterschiede zwischen den beiden getesteten Reaktandenmassen geht vermutlich auf die Erhöhung des BRRs zurück. Der Einfluss des Vormahlens lässt sich jedoch nicht abschließend klären. In weiteren Versuchen könnte der Einfluss der Partikelgröße besser untersucht werden, indem die vorgemahlenen Ausgangsmaterialien in unterschiedliche Größenfraktionen gesiebt und erst dann zur Reaktion gebracht werden. Die Gruppe um Blagden konnte zeigen, dass die Bildung von Cokristallen in der Tat durch die Verwendung von kleineren Ausgangspartikeln beschleunigt werden kann.<sup>337</sup> Die eigenen bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine große Partikeloberfläche allein nicht entscheidend für die Induktionszeit ist, sondern auch eine kritische Aktivierungstemperatur erreicht werden muss. Eine Erhöhung der Mahlfrequenz bewirkt einen schnelleren Temperaturanstieg zu Beginn des Mahlvorgangs (Abbildung A.42), wodurch die Induktionszeit verkürzt wird. Gleichzeitig sorgt eine höhere Mahlfrequenz für eine bessere Vermischung, wodurch die Bildung einer reaktiven Oberfläche zwischen den Partikeln der Reaktanden gewährleistet ist. Die Zugabe von Lösungsmittel oder die Wahl der Reaktanden haben jedoch einen größeren Effekt auf die Verringerung der Induktionszeit.

### 4.4.3 Einfluss des Kugeldurchmessers und der Kugelanzahl

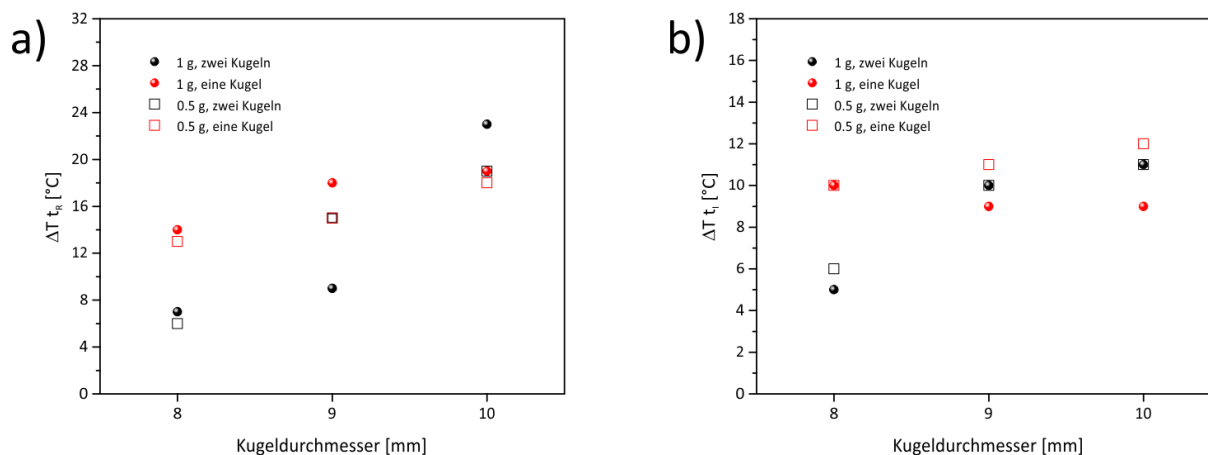
Für die Reaktion von Pyrazinamid und Pimelinsäure (1:1) unter trockenen Bedingungen wurde neben der Mahlfrequenz auch der Einfluss des Kugeldurchmessers und der Kugelanzahl auf die Induktions- und Reaktionszeit der Cokristallbildung untersucht. Dafür wurden die beiden Reaktanden mit einer Gesamtmasse von 1 g und 0.5 g bei einer Mahlfrequenz von 50 Hz mit einer oder zwei Stahlkugeln mit Durchmessern von 8, 9 und 10 mm bis zur vollständigen Umsetzung vermahlen und die Reaktionszeiten mit Hilfe von in situ XRD-Messungen bestimmt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 85 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass mit steigendem Kugeldurchmesser die Reaktionszeiten abnehmen (Abbildung 85a).



**Abbildung 85:** In situ XRD-Ergebnisse, der a) Reaktionszeit und b) Induktionszeit für die PZA:PM (1:1) Cokristallbildung als Funktion des Kugeldurchmessers. Es wurde eine Reaktandenmasse von 1 g mit zwei Mahlkugeln (schwarze Kugeln) und einer Mahlkugel (rote Kugeln) und eine Reaktandenmasse von 0.5 g mit zwei Mahlkugeln (schwarze Quadrate) und einer Mahlkugel (rote Quadrate) untersucht.

Die Ergebnisse weisen eine gute Reproduzierbarkeit auf (Abbildung A.45). Während sich für einen Kugeldurchmesser von 10 mm die Reaktionszeiten nur geringfügig zwischen den verschiedenen Versuchen unterscheiden, werden für die 8 mm Stahlkugeln deutliche Zeitunterschiede beobachtet. Ein Vergleich für die Reaktion von 1 g mit zwei 8 mm Kugeln (schwarze Kugel) und 0.5 g und einer Kugel (rotes Quadrat) zeigt, dass das Massenverhältnis allein nicht ausschlaggebend ist, da das BRR für beide Ansätze identisch ist. Entscheidend ist vielmehr die effektive Übertragung der Stoßenergie von den Kugeln auf das Pulver. Ein Indiz dafür ist der starke Temperaturanstieg in den Temperaturverläufen für eine 8 mm gegenüber zwei 8 mm Kugeln (Abbildung A.46). Die Betrachtung der Temperatur des Mahlbechers als Indikator für die, auf das Pulver wirkende, Stressenergie ist allerdings ungeeignet, da insbesondere mit zwei Mahlkugeln die Häufigkeit unreaktiver Zusammenstöße mit der Becherwand und den Kugeln untereinander zunehmen. Die daraus resultierende Erhöhung der Bechertemperatur führt nicht zwangsläufig zu einer Umsetzung der Reaktanden. Zwar kann eine Zunahme der Temperatur zur Reaktionszeit ( $\Delta T t_R$ ) mit steigendem

Kugeldurchmesser festgestellt werden, die Unterschiede sind jedoch zu gering, um die Differenzen in den Reaktionszeiten zu erklären (Abbildung 86a).



**Abbildung 86:** Durch Thermographie-Messungen ermittelte Temperaturen a) zur Reaktionszeit ( $\Delta T_R$ ) und b) zur Induktionszeit ( $\Delta T_I$ ) als Funktion des Kugeldurchmessers. Es wurde eine Reaktandenmasse von 1 g mit zwei Mahlkugeln (schwarze Kugeln) und einer Mahlkugel (rote Kugeln) und eine Reaktandenmasse von 0.5 g mit zwei Mahlkugeln (schwarze Quadrate) und einer Mahlkugel (rote Quadrate) untersucht.

Am deutlichsten wird dies beim Vergleich von einer 9 mm mit einer 10 mm Kugel für eine Gesamtmasse von 1 g. Obwohl die Temperaturen zum Reaktionszeitpunkt identisch sind, verläuft die Umsetzung mit einer 10 mm Kugel vollständig in 9 min ab, während mit einer 9 mm Kugel eine Reaktionszeit von 16 min nötig ist (Abbildung 85a). Die Reaktionszeit scheint demnach hauptsächlich von der Kugelmasse abhängig zu sein. Eine kürzlich erschienene in situ Kinetik-Untersuchung bei einer konstanten Gesamtkugelmasse kommt zu dem Schluss, dass die Reaktionsgeschwindigkeit direkt proportional zur Masse der einzelnen Kugel ist.<sup>320</sup> Bei der Betrachtung der Reaktionszeiten fällt auf, dass die Cokristallbildung mit einer Kugel tendenziell schneller vorläuft als mit zwei Kugeln (Abbildung 85a). Dies widerspricht der bisherigen Annahme, dass jede Kollision mit einer kritischen Energie zu einer Umsetzung führt.<sup>25</sup> Entscheidender ist wohl die Maximierung des mechanischen Energieeintrags einer einzelnen Kollision. Dies kann zum einen durch eine größere Kugel oder die Verwendung von nur einer Kugel realisiert werden, da so die Beschleunigung der Mahlkugel ungehindert von Kugel-Kugel-Kollisionen stattfinden kann.

Die Ergebnisse der Kugeluntersuchungen zeigen somit, dass eine schnellere Umsetzung mit der Erhöhung der Stressenergie und weniger mit einer Zunahme der Stressfrequenz einhergeht. Die Gruppe um Stolle beobachteten dagegen für eine Knoevenagel-Kondensation kürzere Reaktionszeiten mit kleineren Mahlkugeln als Folge der Erhöhung der Anzahl an Kollisionen und damit der Stressfrequenz.<sup>39, 317</sup> Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei der Reaktion Wasser frei wird, welches die Reaktion ebenfalls beschleunigt. Im Allgemeinen lässt sich festhalten, dass für den schnellstmöglichen Ablauf einer mechanochemischen Reaktion ein Kompromiss zwischen einer hohen Stressenergie, wobei ein kritischer

Energieeintrag erreicht werden muss, damit die Reaktion beginnt und der Stressfrequenz, um eine ausreichende Vermischung der Reaktanden zu gewährleisten, gefunden werden muss. Da in der Reaktionsphase der Anteil an nicht umgesetzten Reaktand kontinuierlich abnimmt, wird der Reaktionsfortgang im Wesentlichen durch die Vermischung und damit den Massentransport der Reaktanden bestimmt. Größere Kugeln besitzen nicht nur eine größere Masse, sondern auch eine größere Oberfläche, wodurch mehr Pulver während der Kollision erfasst wird. Die kürzeren Reaktionszeiten mit einer gegenüber zwei Kugeln sprechen in gewisser Weise gegen den Einfluss der Oberfläche, da mit zwei Kugeln die Oberfläche doppelt so groß ist. Der Effekt der massenbedingten Zunahme der Stressenergie scheint demnach zu überwiegen. Eine genauere Untersuchung des Einflusses der Kugeloberfläche bei einer konstanten Gesamtkugelmasse wäre zum Beispiel durch das Mischen von bis zu drei verschiedenen Kugelgrößen möglich. Die Induktionszeiten nehmen unabhängig von der Gesamtmasse mit zunehmender Kugelgröße ab, wobei mit zwei Kugeln der Cokristall minimal früher gebildet wird (Abbildung 85b). Dies ist ein Indiz dafür, dass in der Induktionsphase die Geschwindigkeit am ehesten durch die Anzahl der Kugel-Reaktand-Kollisionen bestimmt wird. Die Verwendung von zwei Mahlkugeln führt zu einer schnelleren Partikelzerkleinerung und Schaffung einer reaktiven Oberfläche. Dabei vorausgesetzt ist, dass eine kritische Aktivierungsenergie überschritten wird. Die aus den Thermographie-Messungen ermittelte Induktionstemperaturen ( $\Delta T_{ti}$ ) liegen im Mittel bei circa 10 °C (Abbildung 86b und A.47). Einzig für zwei 8 mm Kugeln wurde eine geringere Temperatur festgestellt, die in einer längeren Induktionszeit resultierte (Abbildung 85b). Dies verdeutlicht erneut die Wichtigkeit der effektiven Übertragung der Stoßenergie. Diese steigt mit der Kugelgröße aufgrund der Zunahme der Masse und Oberfläche und führt damit zu kürzeren Induktionszeiten.

In mechanochemischen Mehrkomponentenreaktionen ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Ausbildung reaktiver Partikelkontakte. Aufgrund der chaotischen Vorgänge innerhalb des Mahlbeckers bleibt die Umsetzung der Reaktanden ein statistischer Prozess, der von verschiedenen Faktoren abhängt. Die Ergebnisse der in situ XRD-Messungen zum Einfluss von Mahlparametern auf die Cokristallbildung von PZA:PM (1:1) unter trockenen Bedingungen lassen sich in Zusammenhang mit der Kollisionstheorie erklären. Diese beschreibt die Geschwindigkeit  $v(t)$  einer mechanochemischen Reaktion als Produkt von Kollisionswahrscheinlichkeiten (2).

$$v(t) = K_m \times S_n \quad (2)$$

Dabei steht der Faktor  $K_m$  für die Reaktionswahrscheinlichkeit bei einer bestimmten mechanischen Einwirkung pro Kontakteinheit,  $x$  für die Wahrscheinlichkeit der Kollision, in kontaktgebrachter Partikel mit dem Mahlkörper und  $S_n$  für die Oberfläche der Kontaktregionen der Reaktanden während der mechanischen Einwirkung.<sup>106</sup> Eine Erhöhung der Mahlfrequenz bewirkt eine Zunahme aller drei Faktoren, da diese sowohl den mechanischen Energieeintrag steigert, für die Beschleunigung der Kugeln sorgt als auch die Vermischung der Reaktanden verbessert und somit die Erneuerung der Partikeloberfläche.

Dies erklärt die Verringerung der Induktions- und Reaktionszeiten mit zunehmender Mahlfrequenz. Die Verwendung von größeren Mahlkugeln geht mit einer Massenzunahme einher, welche die Stoßenergie auf das Pulver ( $K_m$ ) und damit die Partikelzerkleinerungsrate und  $S_n$  erhöht. Gleichzeitig nimmt mit dem Durchmesser der Kugel auch die Oberfläche zu, wodurch die Kollisionswahrscheinlichkeit mit den Partikeln ( $x$ ) steigt. Eine Vergrößerung der Mahlkugel führt ebenfalls zu einer Zunahme der drei Variablen aus Gleichung (2) und erklärt somit die Abnahme der Induktions- und Reaktionszeiten. Die Beobachtung, dass eine Kugel tendenziell zu einer schnelleren Umsetzung als zwei Kugeln führt, kann mit dem gegensätzlichen Einfluss auf  $K_m$  und  $x$  erklärt werden. So erhöhen zwei Kugeln zwar die Wahrscheinlichkeit der Kollision mit den Partikeln, reduzieren dafür aber die mechanische Einwirkung aufgrund von Kugel-Kugel-Kollisionen. Es scheint, dass die Maximierung der Stressenergie den größten Effekt auf die Reaktionszeiten hat, während die Induktionszeit auch durch die Anzahl der Kugel-Reaktand-Kollisionen, also die Stressfrequenz beeinflusst wird. Generell nimmt die Stressenergie mit Größe der Kugeln zu, während die Stressfrequenz gegenläufig abnimmt.<sup>317</sup> Eine einfache Betrachtung der kinetischen Energie der Kugel nach Gleichung (4) legt nahe, dass die Geschwindigkeit der Kugel den größten Einfluss hat.

$$E_{\text{kin}} = \frac{m_k v_k^2}{2} \quad (4)$$

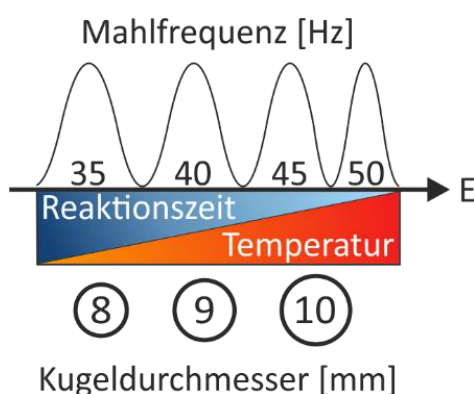
Kleinere Kugeln sollten aufgrund der größeren Beschleunigung eine größere kinetische Energie besitzen. Allerdings wird bei 50 Hz die Geschwindigkeit der Kugeln im Wesentlichen von der Mahlfrequenz bestimmt, daher überwiegt in diesem Fall der Einfluss der Masse. Außerdem wird ersichtlich, dass die Mahlfrequenz insgesamt den größten Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat. Eine Wiederholung der Kugelversuche bei niedrigeren Mahlfrequenzen könnte zeigen, ob irgendwann die Geschwindigkeit der Kugeln dominiert und damit für kleinere Kugeln aufgrund der höheren Stressfrequenz die Reaktionen schneller verlaufen, wie es zum Teil in der Literatur beobachtet wird.<sup>39, 317</sup>

Die in situ Thermographie-Messungen belegen einen Anstieg der Temperatur mit zunehmender Mahlfrequenz und Kugelgröße. Aufgrund der geringen Temperaturunterschiede scheint eine alleinige Verantwortung der Temperatur für die Reaktionszeiten unwahrscheinlich. Insbesondere für hohe Mahlfrequenzen und große Kugeln ist ein kinetischer Beitrag der Temperatur jedoch nicht auszuschließen. Für kleine Mahlfrequenzen und Kugeln wird der Reaktionsfortgang hingegen durch die Statistik reaktiver Zusammenstöße zwischen Kugel und nicht umgesetzten Reaktand bestimmt. Dies zeigt, dass der mechanische Energieeintrag und die Vermischung der Reaktanden den größten Einfluss auf die Reaktionszeiten haben. Mahlparameter-Untersuchungen bei einer konstanten Temperatur durch das Kühlen des Mahlbechers könnten Aufschluss über den Beitrag der Temperatur zur Reaktionskinetik geben.<sup>328, 338</sup> Die Zunahme der Induktionszeit mit vorgemahlenen Ausgangsstoffen deutet zumindest an, dass eine gewisse Aktivierungstemperatur für den Beginn der Reaktion nötig ist. Für die Cokristallbildung von



PZA:PM (1:1) unter trockenen Bedingungen betrug diese, relativ unabhängig von den Mahlparametern, circa 10 °C. Ein zweiter Aspekt ist, dass durch das Vormahlen keine frische Oberfläche während der Reaktion gebildet wird, da die Partikel schon zu Beginn zerkleinert vorliegen. Die Autoren Andersen und Mack beschreiben die Kinetik von mechanochemischen Reaktion mit Hilfe der Arrhenius-Gleichung und kommen dabei zu dem Schluss, dass die Mechanochemie eine separate Kontrolle von Temperatur und mechanischen Effekten erlaubt, wodurch das Potential einer größeren Selektivität gegenüber klassischen Lösungsmittelsynthesen besteht.<sup>332</sup> Dahingehend ermöglichen die hier gewonnenen Erkenntnisse zum Einfluss der Mahlparameter einen Ausgangspunkt für die Optimierung mechanochemischer Reaktionen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Erhöhung der Mahlfrequenz und des Kugeldurchmessers unter trockenen Bedingungen zu einer Beschleunigung der Reaktion führen. Eine weitere Verringerung der Reaktionszeit ist durch eine Erhöhung des BRRs, zum Beispiel indem die Reaktandenmasse reduziert wird, möglich. Die Ergebnisse der Mahlparameter-Untersuchungen sind schematisch in Abbildung 87 dargestellt.

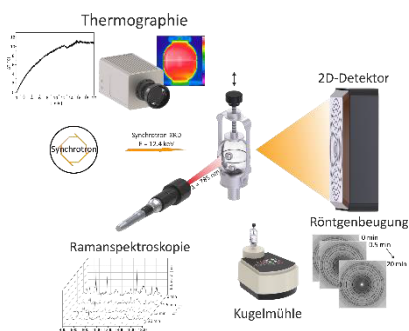


**Abbildung 87:** Schematische Darstellung der Abnahme der Reaktionszeit und Zunahme der Temperatur mit steigender Mahlfrequenz und größer werdendem Kugeldurchmesser als Folge der Erhöhung der Stressenergie.

Im Gegensatz zu herkömmlichen Untersuchungen, bei denen meist nur die Ausbeute zu einem bestimmten Zeitpunkt bestimmt wird, bieten in situ XRD-Messungen den Zugang zu Induktions- und Reaktionszeiten. Zusätzlich zur Zeitauflösung ist ein weiterer Vorteil, dass der Einfluss einer Umwandlung nach dem Mahlen ausgeschlossen wird. In Kapitel 4.1.3 konnte bereits gezeigt werden, dass die Stabilität des PZA:PM Form II Cokristalls nach dem Mahlvorgang stark von den Mahlparametern abhängt. Für eine statistische Absicherung der Ergebnisse sind eine Vielzahl von Messungen notwendig. Da die Messzeit am Synchrotron begrenzt ist, stellen in situ Raman-Messungen im Labor eine gute Alternative für mechanistische Mahlparameter-Experimente dar. Eine Voraussetzung dafür ist, dass die untersuchte Reaktion im Raman-Spektrum eine Unterscheidung von Edukt und Produkt erlaubt. Eine Kopplung mit in situ Thermographie ermöglicht eine Korrelation des Reaktionsablaufs mit zeitaufgelösten Temperaturinformationen und soll im folgenden Kapitel vorgestellt werden.

### 4.5 In situ Temperaturmessungen mechanochemischer Reaktionen mit Hilfe von Thermographie

---



H. Kulla<sup>‡</sup>, M. Wilke<sup>‡</sup>, F. Fischer<sup>‡</sup>, M. Röllig, C. Maierhofer, F. Emmerling, „Warming up for mechanosynthesis - temperature development in ball mills during synthesis” *Chemical Communications* **2017**, 53, 1664-1667.

H. Kulla<sup>‡</sup>, S. Haferkamp<sup>‡</sup>, I. Akhmetova<sup>‡</sup>, M. Röllig, C. Maierhofer, K. Rademann, F. Emmerling, „In Situ Investigations of Mechanochemical One-Pot Syntheses.” *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, 57, 5930-5933.

#### Kurzzusammenfassung

- Entwicklung eines Aufbaus zur Kopplung von Thermographie mit Raman-Spektroskopie und Synchrotron-Röntgenbeugung für in situ Untersuchungen mechanochemischer Reaktion in Echtzeit.
  - Temperaturmessungen der Mahlbecheroberfläche mit Hilfe von Thermographie.
  - Zu Beginn der Reaktion starker Temperaturanstieg basierend auf Reibung verursacht durch Partikelzerkleinerung.
  - Mit fortschreitender Mahldauer verringert sich der Temperaturanstieg und es stellt sich ein thermisches Gleichgewicht ein.
  - Beobachtetes Temperaturmaximum von 61 °C schließt Magma-Plasma-Modell und Hot-Spot-Theorie als mechanistische Erklärung für organische Reaktion in Kugelmühlen aus.
  - Temperaturentwicklung für Cokristallbildung entsteht im Wesentlichen durch Änderungen der mechanischen Eigenschaften des Pulvers beim Mahlen und die dadurch verursachte Reibungswärme.
  - Vergleich des mechanochemischen Reaktionsablaufs von Pyrazinamid und Theobromin mit wasserfreier Oxalsäure und Oxalsäure-Dihydrat (OA-dh).
  - Freisetzung von Kristallwasser aus OA-dh während Reaktion führt zu kurzzeitigen Temperaturabfällen und einer allgemeinen Verringerung der Bechertemperatur im Vergleich zum trockenen Mahlprozess mit Oxalsäure. Ersteres ist auf die eventuelle Verdampfung und hohe Wärmekapazität von Wasser zurückzuführen und letzteres auf Änderungen des Deformationsverhaltens des Pulvers.
-

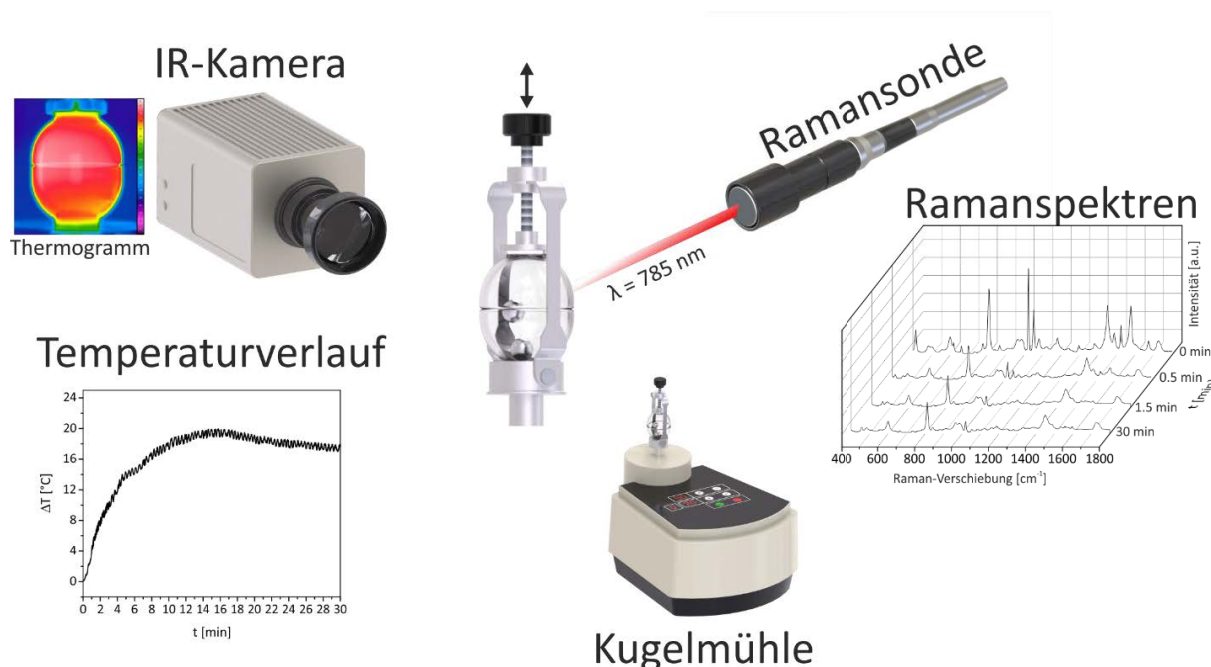
#### 4.5.1 In situ Raman-Thermographie-Kopplung

Mechanochemische Prozesse sind inhärent mit einem Anstieg der Temperatur verbunden. Für die mechanistische Beschreibung von Mahlprozessen werden häufig das Magma-Plasma-Modell<sup>24</sup> und die Hot-Spot-Theorie<sup>86-88</sup> herangezogen, die beide von kurzzeitig sehr hohen Temperaturanstiegen während des Mahlens ausgehen. Daher sind Forscher an Temperaturmessungen während des Mahlvorgangs interessiert. In der Vergangenheit wurden hauptsächlich metallische Legierungsbildungen untersucht, da bei diesen spontan ein starker Temperaturanstieg beobachtet werden kann.<sup>97-98</sup> Dabei wurden mit Hilfe von Thermoelementen, die außen am Mahlbecher angebracht wurden, Temperaturen zwischen 50-200 °C gemessen.<sup>30</sup> Für organische Reaktionen wurden Temperaturen bisher nur indirekt<sup>94</sup> oder für einen unterbrochenen Mahlvorgang bestimmt.<sup>331, 334</sup> Auf diese Weise können zwar Aussagen zu dem Einfluss von Mahlparametern auf die Temperatur getroffen werden,<sup>95, 326</sup> allerdings ist keine Korrelation mit dem Reaktionsablauf möglich. Dahingehend war es das Ziel eine in situ Kopplung zu entwickeln, die die zeitliche Verknüpfung von Temperatur- mit strukturellen Informationen während mechanochemischer Reaktionen erlaubt.

Dafür wurde erstmalig die Thermographie als bildgebendes Verfahren zur Bestimmung der Mahlbecheroberflächentemperatur mit der Raman-Spektroskopie kombiniert, um den Ablauf mechanochemischer Reaktionen in Echtzeit zu verfolgen.<sup>330</sup> Die Thermographie verwendet eine Infrarotkamera, die einen Bezug zwischen der Intensität von Wärmestrahlung und der Temperatur herstellt. Üblicherweise wird dieses Verfahren zur Vermessung der Isolation von Gebäuden oder der Feststellung von Materialfehlern verwendet. In dem hier vorliegenden Fall dient die Bewegung der Kugeln als eine interne Wärmequelle, die die Wärme an das Pulver und den Becher abgibt. Da der verwendete PMMA-Becher opak ist, das heißt im Spektralbereich des Messsystems keine messbare Transmission der Wärmestrahlung aufweist, ist es möglich durch die sequenzielle Aufzeichnung von Thermogrammen die Temperaturentwicklung der Mahlbecheroberfläche zeit- und orts aufgelöst zu verfolgen. Experimentell wurde die Emissivität  $\varepsilon$  des Mahlbechers zu  $\varepsilon = 0.96$  bestimmt, wobei ein Wert von  $\varepsilon = 1$  dem Idealfall des Schwarzen Strahlers entspricht. Der PMMA-Becher emittiert somit den überwiegenden Anteil der aufgenommenen Wärme in Form von Wärmestrahlung, der dann von dem Detektor der IR-Kamera erfasst wird. Gegenüber den häufig verwendeten lokalen Thermoelementen bietet die Thermographie den Vorteil, dass sie eine kontinuierliche, kontaktfreie und integrale Bestimmung der gesamten Mahlbecheroberfläche ermöglicht und somit die Reaktion im Becherinneren in keiner Weise beeinflusst.

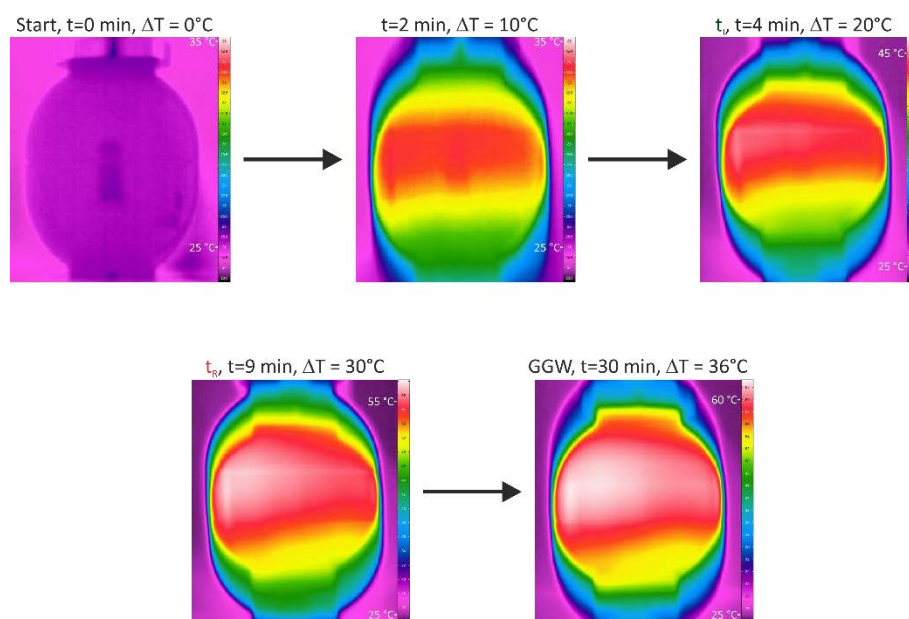
Für die folgenden in situ Messungen standen zwei Kameras mit unterschiedlichen Detektoren zur Verfügung. Die IR-Kamera mit einem bolometrischen Detektor ist gegenüber einem Halbleiterdetektor zwar langsamer, bietet dafür aber den zusätzlichen Vorteil, dass die Thermogramme intern gemittelt werden können, wodurch die erhaltenen Temperaturkurven weniger schwanken. Beide Kameras ermöglichen Temperaturmessungen während der mechanochemischen Reaktion in einem Intervall von 10 bis 100 °C mit einer Messgenauigkeit von  $\pm 1$  °C. Die gemessenen Temperaturen werden als Differenzen zur

Raumtemperatur in  $\Delta T$  [°C] angegeben, um die Temperaturkurven besser vergleichen zu können. Die Ramansonde wurde orthogonal zur IR-Kamera ausgerichtet, um eine Beeinflussung der Temperaturmessungen durch die Wärmeemission des Lasers zu verhindern (Abbildung 88).



**Abbildung 88:** Schematische Darstellung des experimentellen Aufbaus für die Messungen von Ramanspektren und Temperaturverläufen während mechanochemischer Reaktionen.

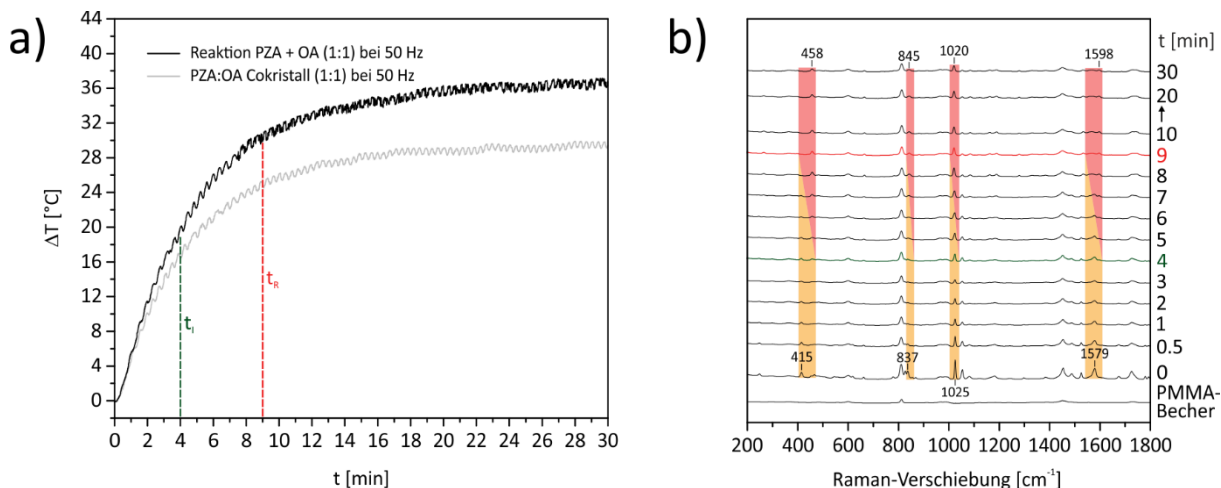
Das Thermogramm in Abbildung 88 (oben links) zeigt, dass die Wärmeverteilung nach der Reaktion gleichmäßig über die gesamte Oberfläche des PMMA-Behälters erfolgt. Temperaturmessungen des Materials nach dem Mahlvorgang mit Hilfe eines IR-Thermometers waren in einer guten Übereinstimmung mit den thermographisch ermittelten Werten. Dies zeigt, dass die indirekte Bestimmung der Temperatur im Inneren basierend auf der Oberflächentemperatur des Mahlbechers mit Hilfe der Thermographie zu realistischen Werten führt. Für die in situ Untersuchungen wurde die Cokristallbildung von Pyrazinamid mit Oxalsäure ausgewählt (siehe Kapitel 4.1.1). In Abbildung 89 ist exemplarisch die Temperaturentwicklung im Mahlbecher für die Reaktion von PZA und wasserfreier Oxalsäure bei 50 Hz gezeigt.



**Abbildung 89:** Thermogramme des PMMA-Bechers für die Reaktion von Pyrazinamid und wasserfreier Oxalsäure bei 50 Hz. Dargestellt sind die Temperaturverteilung und der Temperaturverlauf für ausgewählte Reaktionsabschnitte mit  $t = 0, 2, 4$  min (Induktionszeit  $t_i$ ), 9 min (Reaktionszeit  $t_R$ ) und im thermischen Gleichgewicht (GGW).

Zu Beginn besitzt der Mahlbecher Umgebungstemperatur, sobald dieser in Bewegung gesetzt wird, erfolgt eine Beschleunigung der Mahlkugeln, die ihrer kinetische Energie in Form von Reibung an das Pulver und den Becher abgeben. Dadurch erwärmt sich der Mahlbecher in den ersten 2 min auf  $\Delta T = 10^\circ\text{C}$ . Mit fortlaufender Mahldauer nimmt die Temperatur weiter zu, bis sich nach maximal 30 min eine Gleichgewichtstemperatur von  $\Delta T = 36^\circ\text{C}$  einstellt. Dies entspricht einem stationären Zustand, indem sich die Erwärmung aufgrund von Reibung und die Abkühlung des Bechers durch die Umgebungstemperatur die Waage halten. Die Bilder zeigen, dass sich die Wärme im Becher während der Reaktion ungleichmäßig verteilt. In der Mitte ist der Becher am heißesten und nach oben und unten nimmt die Temperatur ab, wodurch ein Temperaturgradient auf der Mahlbecheroberfläche von bis zu  $10^\circ\text{C}$  gemessen werden kann. Dies ist sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die Kugeln hauptsächlich in der Bechermitte mit der Becherwand kollidieren, sodass die Wärmeübertragung aufgrund von Reibung hier am größten ist. Im Laufe der Reaktion verteilt sich die Wärme über den gesamten Becher, da zu einem die Wärmeübertragung auf den Becher aufgrund der Wärmeleitung von PMMA Zeit beansprucht. Zum anderen steigt die Wahrscheinlichkeit, dass die Kugeln die Becherwand an anderen Positionen treffen, da Kugel-Kugel-Zusammenstöße zu einer Änderung der Trajektorien führen. Einzelkollisionen mit Hilfe der IR-Kamera aufzulösen, waren selbst bei einer Messfrequenz von 1 kHz nicht erfolgreich. Rückschlüsse auf die Kollisionen könnten möglicherweise akustische Messungen liefern. Eine experimentelle Bestimmung der Kugelbahnen könnte mit Hilfe von Hochgeschwindigkeitskamera-Aufnahmen gelingen. Da der Reaktionsfortschritt maßgeblich von dem Kontakt der Kugeln mit dem Pulver abhängt, wurde für die Auswertung der

Thermogramme ein Messpunkt knapp oberhalb der Bechermitte gewählt. Dies gewährleistet außerdem, dass es während der Reaktion zu keinen Temperatursprüngen kommt, die durch die Bewegung des Bechers in eine kältere Zone hervorgerufen werden. Der resultierende Temperaturverlauf für die Reaktion von Pyrazinamid und wasserfreier Oxalsäure bei 50 Hz ist in Abbildung 90a gezeigt.



**Abbildung 90:** Zeitlicher Verlauf der in situ a) Thermographie- und b) Raman-Messungen für das trockene Vermahlen von Pyrazinamid und Oxalsäure bei 50 Hz. In a) wird der gemittelte Temperaturverlauf der Reaktion (schwarze Linie) mit dem erneuten Mahlen des fertigen Cokristalls (graue Linie) bei 50 Hz verglichen. Die grüne Linie deutet den Beginn ( $t_i$ ) und die rote Linie das Ende der Reaktion ( $t_R$ ) an. Die Umsetzung mit OA-dh verläuft direkt von den Edukten (orange) zum PZA:OA (1:1) Cokristall (rot). Dies kann in den Ramanspektren anhand der Abnahme der PZA-Bande bei 415  $\text{cm}^{-1}$  und 1579  $\text{cm}^{-1}$  und der Zunahme der Ramanbande des Cokristalls bei 458  $\text{cm}^{-1}$  und 1598  $\text{cm}^{-1}$  verfolgt werden. Gleichzeitig verschieben sich die Banden von PZA bei 1025  $\text{cm}^{-1}$  zu 1020  $\text{cm}^{-1}$  und von OA von 837  $\text{cm}^{-1}$  zu 845  $\text{cm}^{-1}$  im Cokristall.

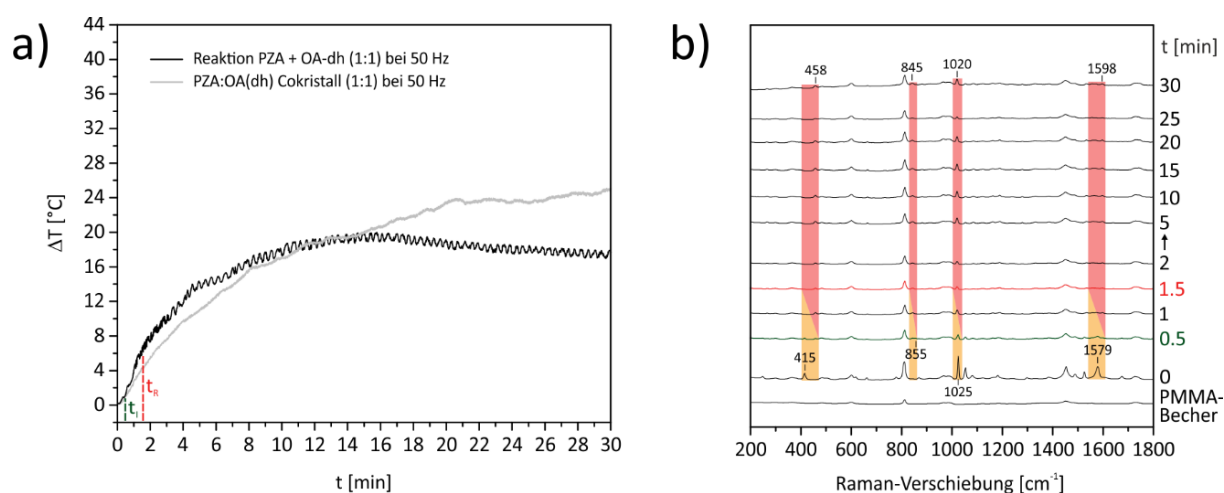
Die Temperaturkurve der Reaktion (schwarze Linie) zeigt einen steilen Anstieg auf  $\Delta T = 20^{\circ}\text{C}$  innerhalb von 4 min. In dieser Induktionszeit ( $t_i$ , grüne Linie) erfolgt die Partikelzerkleinerung und damit die Zunahme der Oberfläche. Die Zersetzung der Reaktanden geht einher mit einem starken Temperaturanstieg aufgrund von Reibung. Sobald das Kristallgitter der Ausgangsstoffe ausreichend aufgebrochen ist, beginnt die Produktbildung. Dies ist in den simultan aufgenommen in situ-Ramanspektren anhand des Anstiegs der Ramanbanden des PZA:OA (1:1) Cokristalls bei 458  $\text{cm}^{-1}$  und 1598  $\text{cm}^{-1}$  nach 4 min erkennbar (Abbildung 90b, grüne Linie). Im Zuge der fortschreitenden Umsetzung steigt die Temperatur weiter an bis auf einen Wert von  $\Delta T = 30^{\circ}\text{C}$  nach 9 min (rot gestrichelte Linie). Dieser Zeitpunkt markiert das Ende der Reaktion ( $t_R$ ), das in der Ramanspektren anhand des Verschwindens der Banden von PZA bei 415  $\text{cm}^{-1}$  (C=N - C=O Biegeschwingung) und 1579  $\text{cm}^{-1}$  (C-C-Streckschwingung) detektiert werden kann.<sup>265</sup> Gleichzeitig verschiebt sich innerhalb von 9 min die Ramanbande von Oxalsäure bei 837  $\text{cm}^{-1}$  zu 845  $\text{cm}^{-1}$  (C-C-Streckschwingung) und die intensivste Bande von Pyrazinamid von 1025  $\text{cm}^{-1}$  zu 1020  $\text{cm}^{-1}$  (C=N-C-Biegeschwingung)<sup>265</sup> im Cokristall (Abbildung 90b, rote Linie). Der direkte

Reaktionsverlauf von den Edukten (orange) zu dem Produkt (rot) ist in guter Übereinstimmung mit den Reaktionszeiten der in situ XRD-Raman-Kopplung (Kapitel 4.1.1, Abbildung 36). Trotz des Reaktionsendes steigt die Temperatur des Mahlbechers weiter an, bis das thermische Gleichgewicht von  $\Delta T = 36\text{ °C}$  nach 20 min erreicht wird.

Für die Temperaturzunahme im Mahlbecher kommen zwei wesentliche Ursachen in Frage:

1. Reibung, die durch die Kollisionen der Mahlkugeln mit dem Pulver, der Becherwand und den Kugeln untereinander entsteht und 2. Reaktionswärme, die bei Produktbildung freigesetzt wird. Um abzuschätzen, ob letztere signifikant zur Gesamttemperatur beiträgt, wurde das Produktpulver nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur noch einmal unter denselben Bedingungen, wie die Reaktion vermahlen und der Temperaturverlauf aufgezeichnet (Abbildung 90a, graue Linie). Zu Beginn erfolgt der Temperaturanstieg analog zur Reaktion, dann flacht die Temperaturkurve aber schneller ab und es stellt sich eine Gleichgewichtstemperatur von  $\Delta T = 29\text{ °C}$  ein. Der Temperaturunterschied von  $7\text{ °C}$  im Vergleich zum Temperaturmaximum der Reaktion könnte ein Indiz dafür sein, dass die Reaktionsenthalpie zur Temperaturentwicklung im Mahlbecher beiträgt. Allerdings ändern sich beim ersten Mahlvorgang die mechanischen Eigenschaften des Pulvers durch die Abnahme der Partikelgröße. Dadurch kann es zu einer Änderung der Energieübertragung von den Kugeln auf das Pulver kommen.<sup>335</sup> Dieser Effekt wurde in dem vorherigen Kapitel auch schon für die Reaktion mit vorgemahlenen Ausgangsstoffen beobachtet (siehe Kapitel 4.4.2, Abbildung 84). Ein Vergleich der Temperaturkurve für die Reaktion mit dem bereits gemahlenen Cokristall ist somit nur begrenzt aussagekräftig, da das Produktpulver zwar die selbe chemische Zusammensetzung hat, die mechanischen Charakteristika wie die Größe, Form und Beschaffenheit der Partikel, sich aber zumindest zu Beginn des Mahlvorgangs unterscheiden. Experimentelle Versuche und Simulationen legen nahe, dass diese Materialeigenschaften wiederum einen großen Einfluss auf die Reibung und somit auch auf die Temperaturentwicklung im Mahlbecher haben.<sup>339-341</sup> Ein weiterer Aspekt zeigt sich, wenn Oxalsäure-Dihydrat mit Pyrazinamid bei 50 Hz vermahlen wird (Abbildung 91).



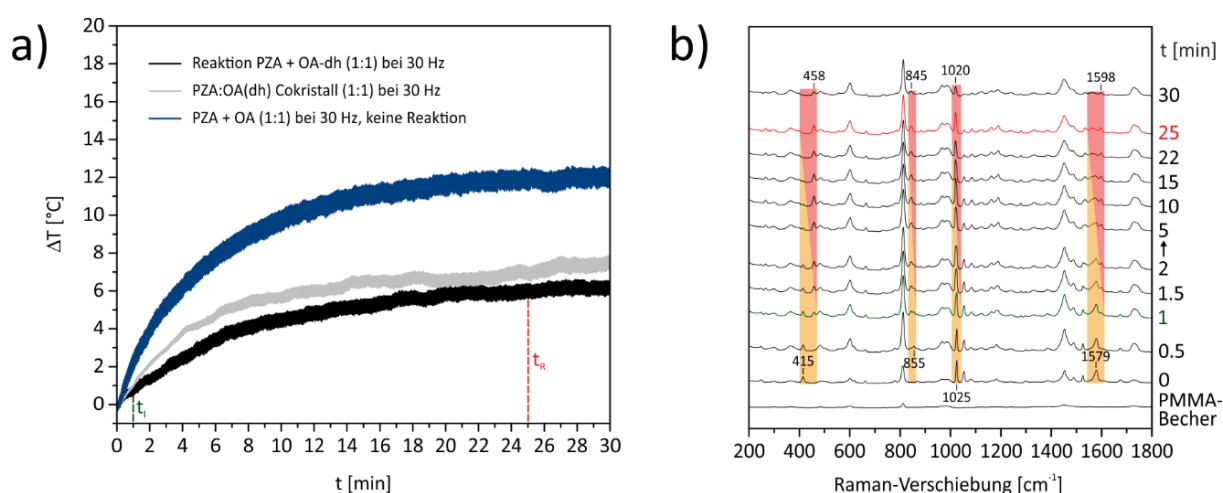


**Abbildung 91:** Zeitlicher Verlauf der in situ a) Thermographie- und b) Raman-Messungen für das trockene Vermahlen von Pyrazinamid und Oxalsäure-Dihydrat bei 50 Hz. In a) wird der gemittelte Temperaturverlauf der Reaktion (schwarze Linie) mit dem erneuten Mahlen des fertigen Cokristalls (graue Linie) bei 50 Hz verglichen. Die grüne Linie deutet den Beginn ( $t_i$ ) und die rote Linie das Ende der Reaktion ( $t_R$ ) an. Die Umsetzung mit OA-dh verläuft direkt von den Edukten (orange) zum PZA:OA (1:1) Cokristall (rot). Dies kann in den Ramanspektren anhand der Abnahme der PZA-Bande bei 415  $\text{cm}^{-1}$  und 1579  $\text{cm}^{-1}$  und der Zunahme der Ramanbande des Cokristalls bei 458  $\text{cm}^{-1}$  und 1598  $\text{cm}^{-1}$  verfolgt werden. Gleichzeitig verschieben sich die Banden von PZA bei 1025  $\text{cm}^{-1}$  zu 1020  $\text{cm}^{-1}$  und von OA-dh von 855  $\text{cm}^{-1}$  zu 845  $\text{cm}^{-1}$  im Cokristall.

Mit OA-dh als Ausgangsstoff beginnt die Cokristallbildung, wie in Kapitel 4.1.1 beschrieben bereits nach 30 s (Abbildung 35). Dies ist in den in situ Ramanspektren anhand der Zunahme der Ramanbanden des PZA:OA Cokristalls bei 458  $\text{cm}^{-1}$  und 1598  $\text{cm}^{-1}$  ersichtlich (Abbildung 91b, grüne Linie). Nach 1.5 min (rote Linie) ist die Reaktion bereits abgeschlossen. Dies zeigt sich in dem Verschwinden der Ramanbanden von Pyrazinamid bei 415  $\text{cm}^{-1}$  und 1579  $\text{cm}^{-1}$  und den Verschiebungen von PZA bei 1025  $\text{cm}^{-1}$  zu 1020  $\text{cm}^{-1}$  (C=N-C-Biegeschwingung)<sup>265</sup> und von OA-dh von 855  $\text{cm}^{-1}$  zu 845  $\text{cm}^{-1}$  (C-C-Streckschwingung)<sup>266</sup> im Cokristall. Im Vergleich zu der Reaktion mit wasserfreier Oxalsäure steigt die Temperaturkurve für die Reaktion von PZA und OA-dh deutlich geringer an (Abbildung 91a). So wird nach 4 min lediglich eine Temperatur von  $\Delta T = 12$  °C erreicht. Dies ist darauf zurückzuführen, dass beim Vermahlen von Oxalsäure-Dihydrat mit PZA bereits nach 30 s das Kristallwasser freigesetzt wird. Dadurch verwandelt sich der eigentlich trockene Mahlvorgang in einen lösungsvermittelten. Dies führt zum einen zu der schnelleren Umsetzung im Vergleich zu der Cokristallbildung mit wasserfreier Oxalsäure und zum anderen zu einer Verringerung der Temperatur des Mahlbechers. Für letzteres kommen zwei Erklärungen in Frage: 1. Das freiwerdende Kristallwasser kühlt den Becher aufgrund der hohen Wärmekapazität von Wasser und des eventuell stattfindenden, endothermen Verdampfungsvorgangs und 2. die Rheologie des Mahlguts ändert sich, da das Kristallwasser im Extremfall eine Pastenbildung bewirkt. Diese Veränderung der mechanischen Eigenschaften des Pulvers haben wiederum eine Verringerung der Reibung zur Folge, wodurch die Temperatur insgesamt abnimmt. Während die erste Ursache eher zu einer kurzzeitigen



Abkühlung führt, bestimmt die Rheologie und damit das Deformationsverhalten des Pulvers die Temperaturentwicklung während des gesamten Mahlvorgangs. Der Temperaturverlauf in Abbildung 91a legt nahe, dass beide Ursachen in gewissem Maße zur Verringerung der Temperatur beitragen. So erklärt der Kühleffekt durch die Freisetzung des Kristallwassers nach 30 s den geringeren Temperaturanstieg im Vergleich zu der Reaktion mit wasserfreier Oxalsäure in den ersten Minuten. Die Temperatur steigt jedoch weiter an bis auf ein Maximum von  $\Delta T = 19\text{ °C}$  nach 14 min, da die Reibung überwiegt. Die Gleichgewichtstemperatur für die Reaktion mit OA-dh von  $\Delta T = 17\text{ °C}$  liegt deutlich unter der für den fertigen Cokristall von  $\Delta T = 25\text{ °C}$  (Abbildung 91a, graue Linie) und für die Reaktion mit wasserfreier Oxalsäure ( $\Delta T = 36\text{ °C}$ ). Dies zeigt, dass Unterschiede in den mechanischen Eigenschaften des Pulvers vor und während des Mahlens aufgrund der Veränderung der Reibung den größten Einfluss auf die Temperaturentwicklung im Becher haben. Das Ausmaß der Temperaturdifferenz wird dabei auch, wie bereits in Kapitel 4.4.2 gezeigt, wesentlich von den Mahlparametern beeinflusst. Als Beweis für den Einfluss der Mahlfrequenz dient die Reaktion von PZA und OA-dh bei 30 Hz (Abbildung 92).



**Abbildung 92:** Zeitlicher Verlauf der in situ a) Thermographie- und b) Raman-Messungen für das trockene Vermahlen von Pyrazinamid und Oxalsäure-Dihydrat bei 30 Hz. In a) wird der Temperaturverlauf der Reaktion (schwarze Linie) mit dem erneuten Mahlen des fertigen Cokristalls (graue Linie) und des Vermahlens von PZA und Oxalsäure (blaue Linie) bei 30 Hz verglichen, wobei im letzten Fall keine Reaktion stattfindet. Die grüne Linie deutet den Beginn ( $t_i$ ) und die rote Linie das Ende der Reaktion ( $t_R$ ) an. Die Umsetzung mit OA-dh verläuft direkt von den Edukten (orange) zum PZA:OA (1:1) Cokristall (rot). Dies kann in den Ramanspektren anhand der Abnahme der PZA-Bande bei  $415\text{ cm}^{-1}$  und  $1579\text{ cm}^{-1}$  und der Zunahme der Ramanbande des Cokristalls bei  $458\text{ cm}^{-1}$  und  $1598\text{ cm}^{-1}$  verfolgt werden. Gleichzeitig verschieben sich die Banden von PZA bei  $1025\text{ cm}^{-1}$  zu  $1020\text{ cm}^{-1}$  und von OA-dh von  $855\text{ cm}^{-1}$  zu  $845\text{ cm}^{-1}$  im Cokristall.

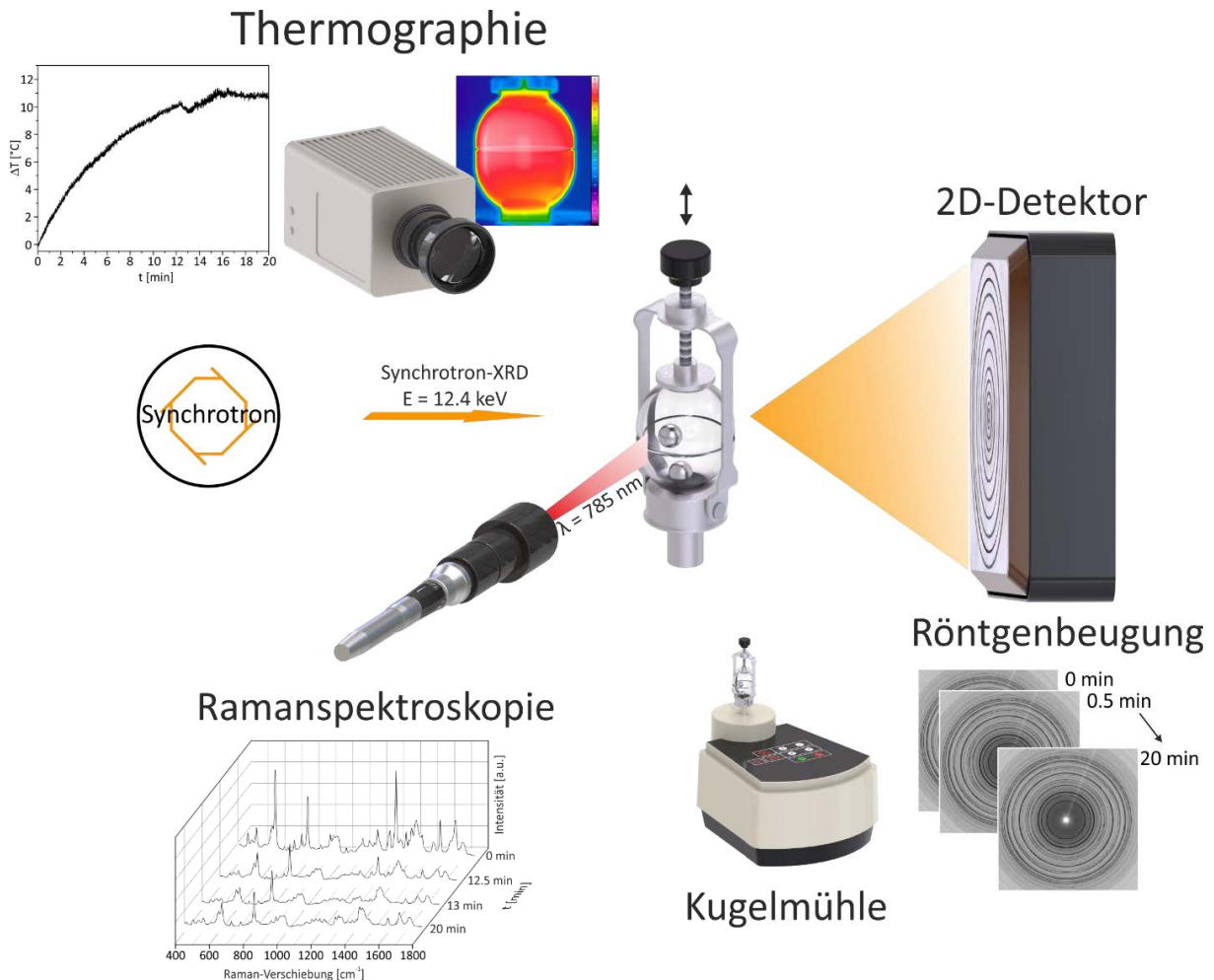
In Übereinstimmung mit den in situ XRD-Ergebnissen (Abbildung A.6a) beginnt die Cokristallbildung von PZA mit OA-dh bei 30 Hz nach 1 min. Dies kann in den Ramanspektren anhand der Entwicklung der Banden des PZA:OA (1:1) Cokristalls bei  $458\text{ cm}^{-1}$  und  $1598\text{ cm}^{-1}$  festgestellt werden (Abbildung 92b, grüne Linie). Die Umsetzung kann anhand der

Ramanbanden von PZA bei  $415\text{ cm}^{-1}$  und  $1579\text{ cm}^{-1}$  verfolgt werden. Nach 25 min sind diese vollkommen verschwunden und die Ramanbanden von OA-dh bei  $845\text{ cm}^{-1}$  und Pyrazinamid bei  $1025\text{ cm}^{-1}$  haben sich zu  $845\text{ cm}^{-1}$  und  $1020\text{ cm}^{-1}$  verschoben als Zeichen, dass der Cokristall rein vorliegt (Abbildung 92b, rote Linie). Die deutliche längere Reaktionszeit von 25 min bei 30 Hz im Vergleich zu 1.5 min bei 50 Hz lässt sich mit dem geringeren mechanischen Energieeintrag erklären. Dieser führt auch dazu, dass sich nur eine Gleichgewichtstemperatur von  $\Delta T = 6\text{ °C}$  einstellt, die  $11\text{ °C}$  unter der bei 50 Hz liegt. Die Freisetzung des Kristallwassers nach 1 min bewirkt vermutlich einen geringeren Temperaturanstieg im Vergleich zu dem fertigen Cokristall (Abbildung 92a). Die Gleichgewichtstemperaturen sind jedoch vergleichbar, da bei 30 Hz die Reibungsunterschiede geringer sind als bei 50 Hz. Ein Vergleich mit der Temperaturkurve für das Mahlen von PZA und wasserfreier Oxalsäure bei 30 Hz (Abbildung 92a, blaue Linie) verdeutlicht, dass die Freisetzung von Lösungsmittel beim Mahlen zu einer Verringerung der Mahlbechertemperatur führt. Da mit wasserfreier Oxalsäure bei 30 Hz laut in situ XRD keine Reaktion stattfindet (Abbildung A.6b) repräsentiert das Temperaturprofil einen idealen Vergleich für das erstmalige Mahlen ohne den Beitrag einer Reaktionsenthalpie. Der Temperaturverlauf spiegelt somit allein die von den Kugel-Kollisionen erzeugte Verringerung der Partikelgröße, die in einem Anstieg der Reibung bis zu einem stationären Zustand von  $\Delta T = 12\text{ °C}$  resultiert, wieder. Darüber hinaus zeigt dies, dass die erfolgreiche Umsetzung nicht allein von dem Erreichen einer Aktivierungstemperatur abhängt, sondern vielmehr von der ausreichenden Zersetzung der Ausgangsstoffe beim Mahlen.

Die vorgestellte Methodenkombination ermöglicht eine Korrelation von molekularen Informationen, gewonnen aus Ramanspektren, mit Temperaturverteilungen der Mahlbecheroberfläche aus thermographischen Messungen. Damit konnte erstmalig gezeigt werden, wie ein selbstinduzierter LAG-Prozess durch das Freiwerden von Kristallwasser nicht nur die Reaktion beschleunigt, sondern auch zu einer Verringerung der Mahlbechertemperatur führt. Für das Vermahlen von wasserfreier Oxalsäure und Pyrazinamid bei 50 Hz wurde ein Temperaturmaximum von  $61\text{ °C}$  bestimmt. Eigene Vergleichsmessungen mit Hilfe eines IR-Thermometers nach der Reaktion sowie neuere Temperaturstudien<sup>94, 331-332</sup> belegen, dass die Thermographie zu realistischen und vergleichbaren Werten kommt. Angesichts dieser Temperatur scheiden zumindest für organische Reaktionen, wie die Bildung von Cokristallen, das Magma-Plasma-Modell und die Hot-Spot-Theorie als mechanistische Erklärung aus, da diese von Temperaturen von weit über  $1000\text{ K}$  ausgehen, wie sie bisher nur für mechanisch induzierte selbstpropagierende Reaktionen von Metalllegierungen beobachtet wurden.<sup>98, 342</sup> Aufgrund der integralen optischen Erfassung erlaubt die Thermographie die Analyse von festen und flüssigen Reaktionsgemischen und wird damit im Gegensatz zu lokalen Thermoelementen nicht von einer ungleichmäßigen Materialverteilung, wie zum Beispiel die Bildung einer Paste beeinträchtigt.<sup>333</sup> Um Aussagen zu dem kristallinen Zustand des Materials während der Reaktion in Echtzeit treffen zu können, wurde eine zusätzliche Kopplung des bestehenden Aufbaus mit Synchrotron-XRD angestrebt.

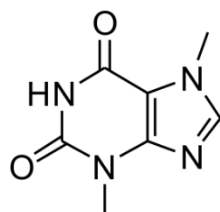
### 4.5.2 In situ XRD-Raman-Thermographie-Kopplung

Im vorherigen Kapitel konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus Raman-Spektroskopie und Thermographie eine Korrelation von Temperaturinformationen mit dem molekularen Reaktionsablauf beim Mahlen in Echtzeit ermöglicht. Aussagen zur Kristallinität und Phasenzusammensetzung des Reaktionsgemisches können jedoch nur mit Hilfe der Röntgenpulverdiffraktometrie getroffen werden. Für die Untersuchung von polykristallinem Material, wie es bei mechanochemischen Reaktionen auftritt, sind diese zwei Parameter wohl die wichtigsten. Daher wurden die in situ Raman-Thermographie-Ergebnisse bisher auch immer mit separaten in situ XRD-Messungen verglichen. Trotz der soweit beobachteten guten Übereinstimmung sind Daten aus zwei verschiedenen Reaktionsansätzen nicht zwangsläufig vergleichbar. Eine Verbesserung stellt daher die in situ Kopplung aller drei Methoden zusammen dar. Dafür wurde der in Kapitel 2.3 vorgestellte in situ XRD-Ramanaufbau am Synchrotron so modifiziert, dass auch simultan Thermographiemessungen während des Mahlens möglich sind. Die Infrarotkamera wurde wie zuvor orthogonal zur Ramansonde ausgerichtet, um die Temperaturmessungen nicht zu beeinflussen. Thermogramme der Mahlbecheroberfläche wurden mit einer Bildrate von 10 Hz aufgenommen. Röntgenbeugungsmuster und Ramanspektren wurden wie bisher in einem Intervall von 30 s erzeugt. Zur Vermeidung von Doppelreflexen erfolgten die Synchrotron-XRD-Messungen am äußersten Becherrand. Die Röntgenbeugungsbilder wurden erstmalig mit einem Flächendetektor Eiger 9M der Firma Dectris aufgezeichnet. Für die Aufnahme der Ramanspektren wurde eine kontaktlose Ramansonde mit einer Laserwellenlänge von  $\lambda = 785 \text{ nm}$  und einer Spotgröße von 1.0 mm verwendet. Der schematische Aufbau dieser in situ Dreifachkopplung zur Untersuchung mechanochemischer Reaktionen in Echtzeit ist in Abbildung 93 dargestellt.



**Abbildung 93:** Schematische Darstellung der in situ Dreifachkopplung aus Synchrotron-Röntgenbeugung, Raman-Spektroskopie und Thermographie zur Verfolgung mechanochemischer Reaktion in Echtzeit.

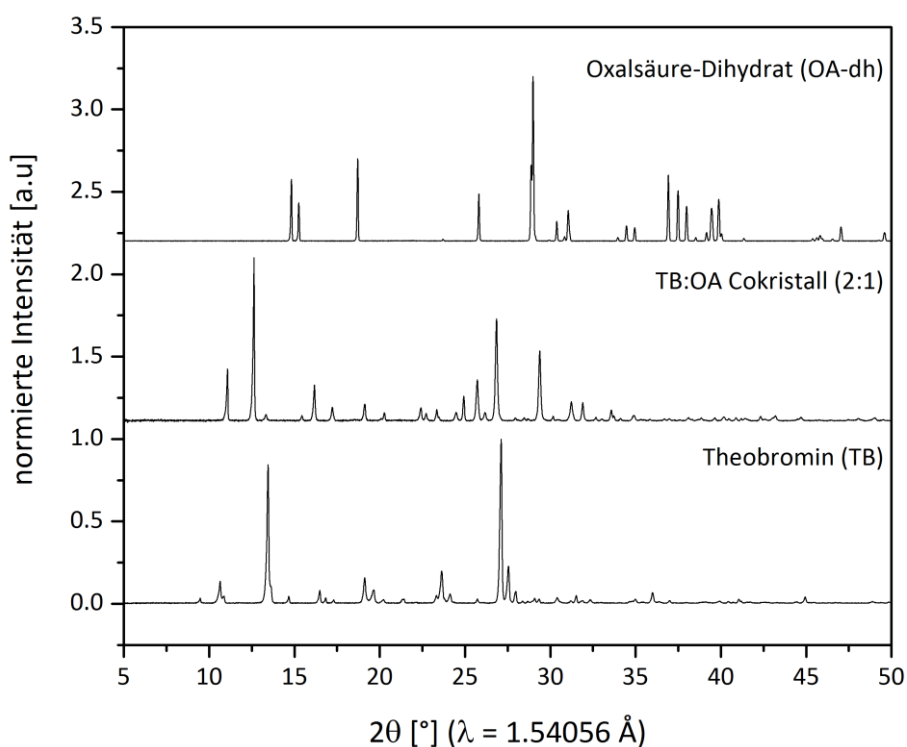
Als erstes wurde anhand eines inerten Materials getestet, ob die Strahlungswärme des Ramanlasers oder der Synchrotronstrahlung einen Einfluss auf die thermographischen Messungen hat. Dies war nicht der Fall, da für alle möglichen Methodenkombinationen ein reproduzierbarer Temperaturverlauf innerhalb der Messungenauigkeit von  $\pm 1^\circ\text{C}$  erhalten wurde.<sup>343-344</sup> Als Modellreaktion für die realen in situ Untersuchungen wurde die Cokristallbildung von Theobromin mit Oxalsäure gewählt, da diese röntgenographisch und mit Hilfe der Raman-Spektroskopie gut zu verfolgen ist. Theobromin (TB) ist ein Alkaloid aus der Gruppe der Xanthine, welches sich aus einem Pyrimidin- und einem Imidazolring zusammensetzt (Abbildung 94).



Theobromin (TB)

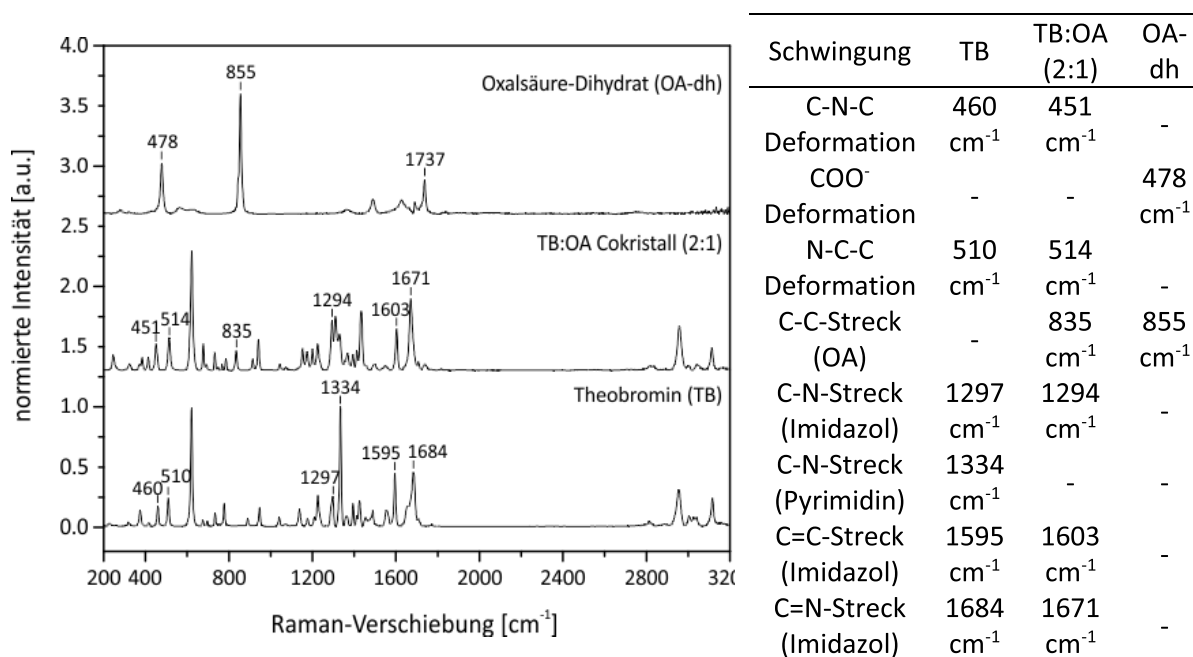
**Abbildung 94:** Molekülstruktur von Theobromin (TB) bestehend aus einem Pyrimidin- (links) und einem Imidazolring (rechts).

Die mechanochemische Synthese bei einer Mahlfrequenz von 30 Hz und die Kristallstruktur des TB:OA (2:1) Cokristall wurden bereits zuvor beschrieben. Darüber hinaus konnten in situ XRD Ergebnisse zeigen, dass ähnlich wie die Cokristallbildung von PZA und OA-dh auch mit Theobromin und Oxalsäure-Dihydrat die Reaktion über einen selbstinitiierten flüssigkeitsvermittelten Zustand verläuft.<sup>345-346</sup> Das Kristallwasser wird also während des Vermahlens frei und ist nicht im Produkt enthalten. In Abbildung 95 sind die Röntgenpulverdiffraktogramme des TB:OA Cokristalls (2:1) und der verwendeten Edukte gezeigt.



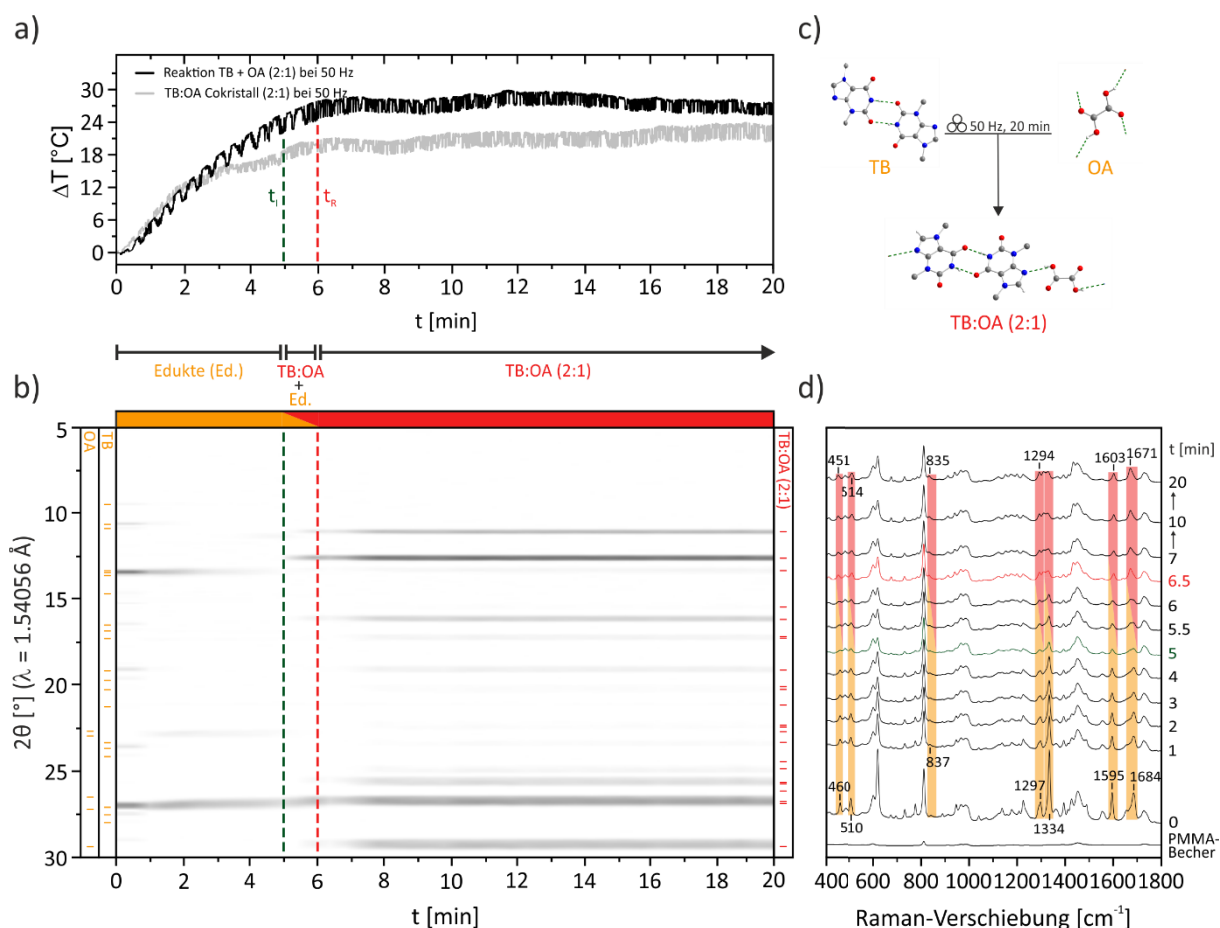
**Abbildung 95:** Röntgenpulverdiffraktogramme des TB:OA Cokristalls (2:1) und der verwendeten Edukte Theobromin (TB) und Oxalsäure-Dihydrat (OA-dh).

Die intensivsten Signale im Röntgenpulverdiffraktogramm des TB:OA (2:1) Cokristalls sind der (100)- bei 11.0°, der (002)- bei 12.6°, der (12 $\bar{2}$ )- bei 26.9° und der (12 $\bar{3}$ )-Reflex bei 29.4°. Für die folgenden in situ XRD-Untersuchungen ermöglichen diese eine gute Differenzierung von den Reflexen von Theobromin bei 13.4° (120) und 27.1° (20 $\bar{2}$ ) und Oxalsäure-Dihydrat bei 28.9° (1 $\bar{1}$ 0). Eine ähnlich gute Unterscheidbarkeit der Edukte von dem Cokristall ist auch in den Ramanspektren anhand charakteristischer Deformations- und Streckschwingungen gegeben (Abbildung 96).



**Abbildung 96:** Untergrundkorrigierte Ramanspektren des TB:OA Cokristalls (2:1) und der entsprechenden Edukte Theobromin (TB) und Oxalsäure-Dihydrat (OA-dh). Wichtige Ramanbanden sind beschriftet und ihren jeweiligen Molekülschwingungen zugeordnet.<sup>266, 347</sup>

Als Vergleichspunkt für eine Umsetzung ohne die Beteiligung von Lösungsmittel wurde zunächst die Cokristallbildung von Theobromin mit wasserfreier Oxalsäure unter trockenen Bedingungen bei 50 Hz mit Hilfe der in situ Dreifachkopplung untersucht (Abbildung 97). In den Röntgenpulverdiffraktogrammen kann die kontinuierliche Abnahme der Kristallinität von TB anhand des (120)-Reflexes bei 13.4° verfolgt werden (Abbildung 97b). Nach 5 min beginnt die Bildung des Cokristalls (grün gestrichelte Linie), welches sich in der Zunahme des (002)-Reflexes bei 12.6° zeigt. Die vollständige Umsetzung von TB (rot gestrichelte Linie) nach circa 6 min lässt sich an dem Verschwinden des (20 $\bar{2}$ )-Reflexes bei 27.1° erkennen. Dieser wird jedoch zum Teil von dem (12 $\bar{2}$ )-Reflex des Produkts bei 26.9° überlagert.



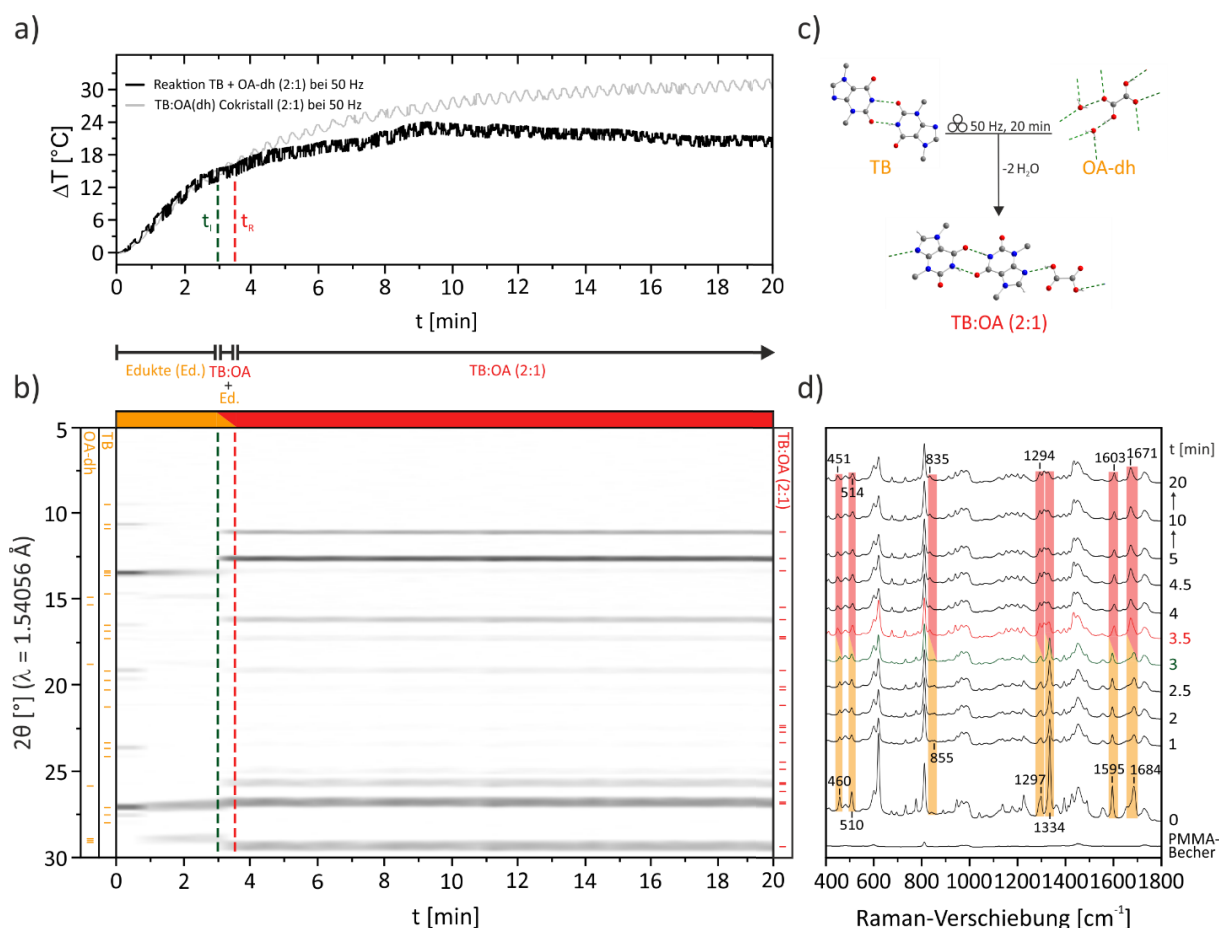
**Abbildung 97:** Zeitliche Verläufe für das trockene Vermahlen von Theobromin und Oxalsäure (2:1) bei 50 Hz. a) durch Thermographiemessungen gewonnen Temperaturverläufe für die Reaktion (schwarze Linie) und das erneute Mahlen des fertigen Cokristalls (graue Linie), b) Synchrotron-XRD-Messungen, c) Reaktionsschema mit angedeuteten Wasserstoffbrückenbindungen und d) in situ Ramanspektren. Die Reaktion verläuft direkt von den Edukten (orange) zu dem TB:OA (2:1) Cokristall (rot). Der Beginn der Cokristallbildung ( $t_i$ ) nach 5 min wird durch die grüne Linie und das Ende der Reaktion ( $t_R$ ) nach circa 6 min wird durch die rote Linie markiert.

In den Ramanspektren kann die Umsetzung von TB anhand der Intensitätsabnahme der Bande bei  $1334 \text{ cm}^{-1}$  (C-N-Streckschwingung des Pyrimdinrings) verfolgt werden (Abbildung 97d). Für Oxalsäure kann nur eine minimale Verschiebung von  $837 \text{ cm}^{-1}$  (C-C-Streckschwingung) zu  $835 \text{ cm}^{-1}$  im Cokristall beobachtet werden. Eine Verbreiterung der anderen Ramanbanden von TB kündigt in Übereinstimmung mit den XRD-Daten nach 5 min die beginnende Cokristallbildung an (grüne Linie). In den nächsten 1,5 min findet eine vollständige Verschiebung charakteristischer Banden von TB bei  $460$ ,  $510$  und  $1297 \text{ cm}^{-1}$  zu den Werten im Cokristall von  $451$ ,  $514$  und  $1294 \text{ cm}^{-1}$  statt. Am deutlichsten kann die vollständige Umsetzung nach 6,5 min (rote Linie) anhand der Verschiebung und Intensitätszunahme der Banden des Imidazolrings bei  $1595 \text{ cm}^{-1}$  (C=C-Streckschwingung) und  $1684 \text{ cm}^{-1}$  (C=N-Streckschwingung) zu  $1603 \text{ cm}^{-1}$  und  $1671 \text{ cm}^{-1}$  beobachtet werden. Die Thermographiemessungen zeigen einen kontinuierlichen Anstieg der Temperatur in der Induktionszeit ( $t_i$ ) auf  $\Delta T = 24 \text{ °C}$  (Abbildung 97a, grün gestrichelte Linie). Bis zum Reaktionsende (rot gestrichelte Linie) nimmt

die Temperatur weiter zu bis auf einen Wert von  $\Delta T = 27\text{ }^{\circ}\text{C}$ , der auch der Gleichgewichtstemperatur entspricht. Die Vergleichstemperaturkurve des fertigen Cokristalls zeigt nach 6 min einem Anstieg auf  $\Delta T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$  und erreicht eine Gleichgewichtstemperatur von  $\Delta T = 23\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Abbildung 97a, graue Linie). Diese Temperaturdifferenz von  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  zur Reaktion könnte ein Indiz für den Beitrag der Reaktionsenthalpie sein, allerdings flacht der Anstieg der Vergleichskurve bereits vor der Induktionszeit ab. Daher ist anzunehmen, dass die Änderung des Deformationsverhaltens und damit der Reibungseigenschaften des Pulvers aufgrund der veränderten mechanischen Charakteristika wie die Größe und Beschaffenheit der Partikel überwiegt. Ein Vergleich mit den Temperaturkurven der PZA:OA (1:1) Cokristallbildung (Abbildung 90 und 91) zeigt außerdem, dass das Zusammenfallen des Temperaturmaximums mit dem Reaktionsende vermutlich ein Zufall ist, bedingt durch die Nähe zum Gleichgewichtszustand und nicht etwa ein Folge der Freisetzung von Reaktionswärme.

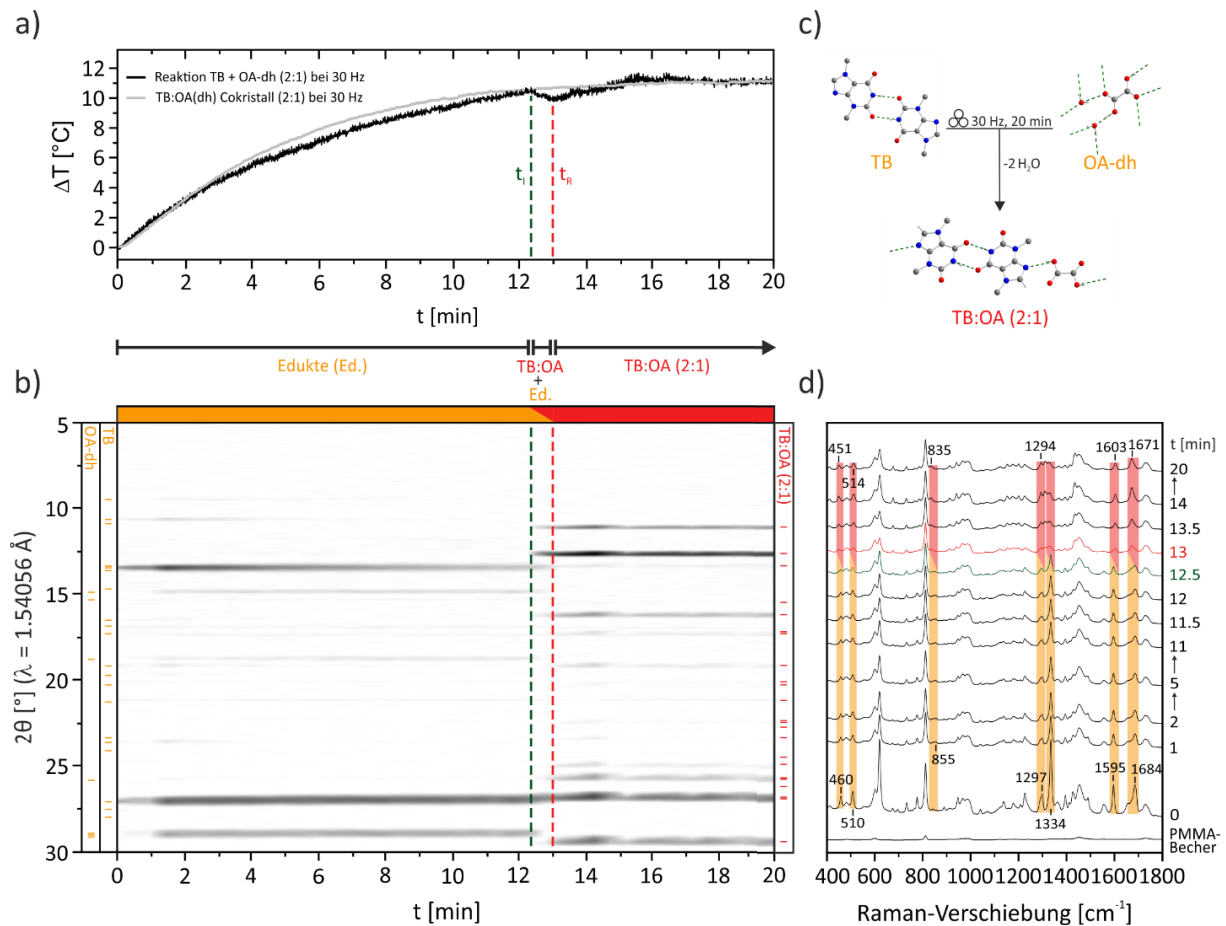
Die in situ-Ergebnisse für die Reaktion von TB und Oxalsäure-Dihydrat bei 50 Hz sind in Abbildung 98 dargestellt. In den Röntgenpulverdiffraktogrammen kann die kontinuierliche Abnahme der Kristallinität von TB wie zuvor anhand der Reflexe bei  $13.4^{\circ}$  und bei  $27.1^{\circ}$  verfolgt werden (Abbildung 98b). Diesmal kann jedoch bereits nach 3 min (grün gestrichelte Linie) eine Cokristallbildung basierend auf den Reflexen des TB:OA (2:1) Cokristalls bei  $11.0^{\circ}$ ,  $12.6^{\circ}$ ,  $26.9^{\circ}$  und  $29.4^{\circ}$  beobachtet werden. Bereits nach weiteren 30 s Mahlen sind die Reflexe von TB und OA-dh ( $28.9^{\circ}$ ) verschwunden und die Reaktion ist beendet (rot gestrichelte Linie). Der zeitliche Verlauf ist in guter Übereinstimmung mit den in situ Ramanmessungen (Abbildung 98d). Die Umsetzung kann in den Ramanspektren für TB anhand der Intensitätsabnahme der Bande bei  $1334\text{ cm}^{-1}$  und für OA-dh anhand der Verschiebung der C-C-Streckschwingung von  $855\text{ cm}^{-1}$  zu  $835\text{ cm}^{-1}$  im Cokristall verfolgt werden. Darüber hinaus sind die charakteristischen Ramanbanden von TB bei  $460$ ,  $510$ ,  $1297$ ,  $1595$  und  $1684\text{ cm}^{-1}$  nach 3.5 min (rote Linie) zu den Wellenzahlen des Cokristalls bei  $451$ ,  $514$ ,  $1294$ ,  $1603$  und  $1671\text{ cm}^{-1}$  verschoben. Der Grund für die zwei Minuten kürzere Induktionszeit für die Cokristallbildung mit OA-dh ist die geringere Stabilität des Kristallgitters. Bei der Zerkleinerung der Reaktandenpartikel nimmt die Oberfläche zu und es kommt zu einer Aktivierung, die beim Vermahlen mit TB dazu führt, dass OA-dh bei 50 Hz nach 3 min das Kristallwasser freisetzt. Dadurch verwandelt sich der eigentlich trockene Mahlprozess in einen lösungsvermittelten und die Reaktion wird beschleunigt, sodass eine vollständige Umsetzung bereits nach 3.5 min beobachtet werden kann. Bis zur Induktionszeit (grün gestrichelte Linie) entspricht die Temperatur ( $\Delta T = 14\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) für die Reaktion mit OA-dh (Abbildung 98a) der mit wasserfreier Oxalsäure (Abbildung 97a). Mit dem Freiwerden des Kristallwassers verringert sich dann jedoch der Temperaturanstieg und es wird nur ein Maximum von  $\Delta T = 23\text{ }^{\circ}\text{C}$  erreicht. Schließlich stellt sich eine Gleichgewichtstemperatur von  $\Delta T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$  ein, die unter der mit wasserfreier Oxalsäure ( $\Delta T = 27\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) und der Vergleichskurve des fertigen Cokristalls mit  $\Delta T = 33\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Abbildung 98a, graue Linie) liegt.





**Abbildung 98:** Zeitliche Verläufe für das trockene Vermahlen von Theobromin und Oxalsäure-Dihydrat (2:1) bei 50 Hz. a) durch Thermographiemessungen gewonnen Temperaturverläufe für die Reaktion (schwarze Linie) und das erneute Mahlen des fertigen Cokristalls (graue Linie), b) Synchrotron-XRD-Messungen, c) Reaktionsschema mit angedeuteten Wasserstoffbrückenbindungen und d) in situ-Ramanspektren. Die Reaktion verläuft direkt von den Edukten (orange) zu dem TB:OA (2:1) Cokristall (rot). Der Beginn der Cokristallbildung ( $t_i$ ) nach 3 min wird durch die grüne Linie und das Ende der Reaktion ( $t_R$ ) nach 3.5 min wird durch die rote Linie markiert.

Den eindeutigsten Hinweis, ob die Verringerung der Mahlbechertemperatur bei der Reaktion mit Oxalsäure-Dihydrat dadurch entsteht, dass das freiwerdende Kristallwassers den Becher kühlt oder doch auf rheologischen Änderungen des Pulvers basiert, die zu einer Abnahme der Reibungswärme führen, liefert die Reaktion von TB und OA-dh bei 30 Hz (Abbildung 99).



**Abbildung 99:** Zeitliche Verläufe für das trockene Vermahlen von Theobromin und Oxalsäure-Dihydrat (2:1) bei 30 Hz. a) durch Thermographiemessungen gewonnen gemittelte Temperaturverläufe für die Reaktion (schwarze Linie) und das erneute Mahlen des fertigen Cokristalls (graue Linie), b) Synchrotron-XRD-Messungen, c) Reaktionsschema mit angedeuteten Wasserstoffbrückenbindungen und d) in situ Ramanspektren. Die Reaktion verläuft direkt von den Edukten (orange) zu dem TB:OA (2:1) Cokristall (rot). Der Beginn der Cokristallbildung ( $t_i$ ) nach 12,5 min wird durch die grüne Linie und das Ende der Reaktion ( $t_R$ ) nach 13 min wird durch die rote Linie markiert.

Aufgrund des geringeren mechanischen Energieeintrags und der schlechteren Vermischung bei 30 Hz kann in den Synchrotron-XRD-Messungen die Bildung des Cokristalls erst nach 12,5 min (grün gestrichelte Linie) anhand der Reflexe bei 11,0° und 12,6° beobachtet werden (Abbildung 99b). Bereits 30 s später (rot gestrichelte Linie) sind die Edukte vollständig umgesetzt, da die Reflexe von TB bei 13,4° und 27,1° und für OA-dh bei 28,9° verschwunden sind. Dies kann wiederum auf die Freisetzung des Kristallwassers zurückgeführt werden, das den trockenen Mahlvorgang in einen lösungsvermittelten verwandelt, welches die Reaktion insgesamt beschleunigt. Der zeitliche Verlauf ist in guter Übereinstimmung mit den in situ Ramanmessungen (Abbildung 99d). In den Ramanspektren kann die Umsetzung von TB anhand der Intensitätsabnahme der Bande bei 1334 cm<sup>-1</sup> und für OA-dh anhand der Verschiebung von 855 cm<sup>-1</sup> zu 835 cm<sup>-1</sup> im Cokristall verfolgt werden. Weitere charakteristische Ramanbanden von Theobromin bei 460, 510 und 1297 cm<sup>-1</sup> verschieben sich ebenfalls innerhalb von 30 s zu den Werten im Cokristall von 451, 514 und 1294 cm<sup>-1</sup>. Am

deutlichsten kann die vollständige Umsetzung nach 13 min (rote Linie) anhand der Verschiebung der Banden von TB bei  $1595\text{ cm}^{-1}$  und  $1684\text{ cm}^{-1}$  zu  $1603\text{ cm}^{-1}$  und  $1671\text{ cm}^{-1}$  für den TB:OA (2:1) Cokristall beobachtet werden. Die Thermographiemessungen belegen einen kontinuierlichen Anstieg der Temperatur auf  $\Delta T = 10\text{ }^{\circ}\text{C}$  innerhalb der ersten 12 min (Abbildung 99a). Die Temperaturkurve des fertigen Cokristalls (graue Linie) steigt weiter monoton an bis auf eine Gleichgewichtstemperatur von  $\Delta T = 11\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Der Temperaturverlauf der Reaktion bei 30 Hz (schwarze Linie) zeigt dagegen zum Zeitpunkt der beginnenden Cokristallbildung (grün gestrichelte Linie) einen deutlichen Temperaturabfall. Dies kann auf die Freisetzung des Kristallwassers von OA-dh nach 12.5 min zurückgeführt werden. Die hohe Wärmekapazität von Wasser und der eventuell stattfindende endotherme Verdampfungsvorgang können also zu einer Verringerung der Mahlbechertemperatur führen, wenn dieses spontan beim Mahlen frei wird. Der Grund, warum bei 50 Hz (Abbildung 98a) kein abrupter Temperaturabfall beobachtet werden kann, ist vermutlich der deutlich höhere Beitrag der Reibung im Vergleich zu der geringen Mahlfrequenz von 30 Hz. Außerdem befindet sich der Mahlbecher, zum Zeitpunkt der Wasserfreisetzung, für die Reaktion bei 30 Hz bereits annähernd im thermischen Gleichgewicht, während die Temperatur für die Reaktion bei 50 Hz noch am Steigen ist. Eine Änderung des Gleichgewichtszustands durch die Freisetzung des Wassers hat daher für die Cokristallbildung bei 30 Hz einen deutlicheren Temperatureffekt. Nach dieser Abkühlung steigt die Temperatur aufgrund von Reibung wieder an bis sich ein Gleichgewicht von  $\Delta T = 11\text{ }^{\circ}\text{C}$  einstellt (Abbildung 99a). Die Übereinstimmung der Gleichgewichtstemperaturen für die Reaktion (schwarze Linie) und den fertigen Cokristall (graue Linie) deuten darauf hin, dass im Wesentlichen die mechanischen Eigenschaften des Pulvers und die daraus resultierende Reibung für die Temperaturentwicklung im Mahlbecher verantwortlich sind.

Zumindest für die Bildung von Cokristallen ist ein geringer Beitrag der Reaktionsenthalpie zur Gesamttemperatur zu erwarten, da diese im Durchschnitt nur  $8\text{ kJ mol}^{-1}$  stabiler sind als die entsprechenden Ausgangsstoffe.<sup>348</sup> Dieser theoretische ermittelte Wert ist realistisch, da bei der Cokristallbildung hauptsächlich Wasserstoffbrückenbindungen ausgebildet werden, welche typischerweise Bindungsenergien von  $15\text{--}60\text{ kJ mol}^{-1}$  besitzen.<sup>328</sup> Die Ausbildung von kovalenten und ionischen Bindungen sind dagegen mit Bildungsenthalpien von einigen 100 bis über  $1000\text{ kJ mol}^{-1}$  verbunden.<sup>349–350</sup> In diesem Fall kann ein deutlicher Beitrag der Reaktionsenthalpie zur Gesamttemperatur des Mahlbechers beobachtet werden.<sup>48, 96</sup>

#### 4.5.3 Zusammenfassung der thermographischen Temperaturmessungen

Die erstmalige Kopplung von in situ Thermographie mit Raman-Spektroskopie und Synchrotron-Röntgenbeugung ermöglicht die zeitaufgelöste Verfolgung von mechanochemischen Reaktionen in Echtzeit und liefert dabei Informationen über den kristallinen, molekularen und thermischen Zustand des Materials beim Mahlen. Dies erlaubt eine Korrelation der chemischen Zusammensetzung mit Änderungen des Temperaturverlaufs. In der Induktionsphase erfolgt die Zerkleinerung der Partikel und die Vermischung der

Reaktanden durch die Kollision mit den Mahlkugeln. Dabei steigt in Abhängigkeit von dem mechanischen Energieeintrag aufgrund von Reibung die Temperatur zu Beginn stark an. Mit zunehmender Mahldauer erreicht die Temperaturdifferenz einen stationären Zustand. Dieser entspricht dem thermischen Gleichgewicht, welches sich durch den gegenläufigen Effekt des Aufheizens des Bechers in Form von Reibung und des Abkühlens aufgrund der Umgebungstemperatur einstellt. Die Gleichgewichtstemperatur wird dabei im Wesentlichen von den mechanischen Eigenschaften wie der Größe, Beschaffenheit und Härte der Partikel bestimmt, da diese Faktoren maßgeblich das Deformationsverhalten und damit die entstehende Reibungswärme beeinflussen.

Die in situ Ergebnisse der Dreifachkopplung belegen ebenfalls eine starke Abhängigkeit des Reaktionsverlaufs von dem Ausgangsmaterial. Für die Reaktion von Pyrazinamid und Theobromin mit Oxalsäure bei 50 Hz wurde ein monotoner Temperaturanstieg bis zum thermischen Gleichgewichtszustand beobachtet. Wird hingegen Oxalsäure-Dihydrat als Ausgangsstoff eingesetzt, verläuft die Reaktion nicht nur schneller, sondern es verringert sich auch die Bechertemperatur. Die kürzere Induktionszeit mit OA-dh basiert auf der geringeren Stabilität im Vergleich zu Oxalsäure. Die beginnende Cokristallbildung mit PZA nach 30 s und Theobromin nach 3 min bei 50 Hz ist ein Indiz für die höhere Stabilität von TB. In Gegenwart der Wirkstoffe erfolgt bei ausreichender Zersetzung des Kristallgitters von OA-dh die Freisetzung des Kristallwassers, wodurch sich der trockene Mahlvorgang in einen lösungsvermittelten verwandelt und die Umsetzung beschleunigt wird.

Die Thermographiemessungen zeigen gleichzeitig eine Verringerung der Bechertemperatur. Dies hat zwei Ursachen: 1. das freiwerdende Kristallwasser kühlt den Becher aufgrund der hohen Wärmekapazität von Wasser und des eventuell stattfindenden, endothermen Verdampfungsvorgangs. Dieser Effekt führt zu einem kurzzeitigen, lokalen Temperaturabfall bzw. einer Verringerung des Temperaturanstiegs. 2. die Rheologie, das Deformationsverhalten des Mahlguts verändert sich und damit auch die Reibungseigenschaften. Diese Veränderung der mechanischen Charakteristik des Pulvers führen zu einem globalen Temperaturabfall aufgrund der Verringerung von Reibung. Zu einem ähnlichen Schluss kommt auch eine kürzlich erschienene in situ Studie, bei der die Temperatur während des Mahlens mit Hilfe eines Thermoelements innerhalb des Bechers gemessen wurde.<sup>333</sup> Die vorliegenden Ergebnisse belegen zum ersten Mal, dass während der Reaktion freiwerdende flüssige Nebenprodukte wie Kristallwasser auch zu einer Verringerung der Bechertemperatur führen.

Gegenüber lokalen Thermoelementen besitzt die Thermographie den Vorteil, dass sie kontaktfrei die gesamte Mahlbecheroberfläche erfasst. Dadurch wird Reaktion nicht beeinflusst und die Messungen erfolgen unbeeinträchtigt von einer ungleichmäßigen Materialverteilung, wie die Bildung einer Paste.<sup>333</sup> Die Methoden der in situ Dreifachkopplung ergänzen sich in der Weise, dass prinzipiell aller in der Literatur diskutierten Intermediate wie kristalline, amorphe aber auch eutektische und flüssige Phasen in Echtzeit detektiert werden können.<sup>343-344</sup> Die höchste Temperatur von 61 °C wurde für das Vermahlen von Pyrazinamid

und Oxalsäure bei 50 Hz gemessen. Angesichts dessen scheiden zumindest für organische Reaktionen in Kugelmøhlen das Magma-Plasma-Modell und die Hot-Spot-Theorie als mechanistische Erklärung aus, da diese von Temperaturen von weit über 1000 K ausgehen, wie sie bisher nur für mechanisch induzierte selbstpropagierende Reaktionen von Metalllegierungen beobachtet wurden.<sup>98, 342</sup> In diesem Fall gilt ein Beitrag der Reaktionsenthalpie zur Gesamttemperatur des Mahlbeckers als sicher<sup>48, 96</sup> Für eine C-C-Bindungsknüpfung wurde ebenfalls bereits ein Beitrag der Kristallisationswärme nachgewiesen, wobei die Kristallisation aus einer eutektischen Schmelze heraus verläuft und damit ebenfalls mit einer großen Änderung der mechanischen Eigenschaften des Reaktionsgemisches verbunden ist. Die Unterscheidung beider Phänomene und deren Beitrag zur Bechertemperatur mit Hilfe von Thermographie zu bestimmen, ist nicht trivial. Zur Abschätzung wurde in dieser Arbeit der fertige Cokristall erneut gemahlen und die Temperaturverläufe verglichen. Die Aussagekraft dieses Ansatzes ist begrenzt, da sich die Materialeigenschaften des Pulvers während des Mahlens ändern. Jedoch ist ein Vergleich der Gleichgewichtstemperaturen möglich, insofern die Unterschiede der Pulvercharakteristika im thermischen Gleichgewicht gering sind.

Experimentell könnte die Temperaturentwicklung für das Vermahlen verschiedener Partikelgrößen mit Thermographie untersucht werden. Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung des Partikelgrößeneinflusses, der Wärmeübertragung und der Vorhersage der Gleichgewichtstemperatur wären theoretische Simulationen unter Annahme einer konstanten Wärmequelle im Becherinneren. Die Ermittlung der Reaktionsenthalpie von mechanochemischen Reaktionen wäre unter Umständen mit Hilfe von kalorimetrischen Messungen und dem Aufnehmen von Abkühlkurven mit der Thermographie möglich, da das Integral der Temperaturkurve der übertragenden Wärme entspricht, welche proportional zur Enthalpie ist.

Zum jetzigen Zeitpunkt scheint es, dass der Temperaturverlauf für die Bildung von Cokristallen im Wesentlichen auf Reibungswärme basiert, die sich in Abhängigkeit von der Entwicklung der mechanischen Charakteristika des Pulvers beim Mahlen verändert. Dies stützt die Diffusionstheorie, nach der die mechanistische Beschreibung der mechanochemischen Cokristallbildung überwiegend auf die Übertragung der mechanischen Energie von den Kugeln auf das Pulver und die Vermischung der Reaktanden zurückzuführen ist. So bewirkt die Partikelzerkleinerungsrate den reibungsbedingten Anstieg der Temperatur, die wiederum die Kinetik der Reaktion beeinflusst. In situ Temperaturmessungen sind daher nicht nur aus mechanistischer Sicht wichtig, sondern auch für die Optimierung von Synthesebedingungen, da die Temperatur beim Mahlen sowohl einen Einfluss auf die Kinetik<sup>325, 328</sup> als auch auf die Selektivität<sup>338</sup> von mechanochemischen Reaktionen hat.

### 4.6 Zusammenfassende Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war die mechanistische Untersuchung der mechanochemischen Synthese von Cokristallen am Modellsystem Pyrazinamid. Im Fokus stand dabei: (I) die Weiterentwicklung von *in situ* Methoden durch erstmalige *Temperaturmessungen* mit Hilfe von Thermographie, (II) der *Einfluss von Reaktionsparametern* auf den zeitlichen Reaktionsablauf und daraus resultierend (III) ein *tiefergreifendes mechanistisches Verständnis* mechanochemischer Reaktionen.

Für die Untersuchungen waren Cokristalle, im Speziellen von Pyrazinamid, ideale Modellverbindungen, da bei deren Bildung neue intermolekulare Wechselwirkungen entstehen, ohne dass die kovalenten Bindungen der Edukte gebrochen werden. Dadurch können ihre Eigenschaften wie die Stabilität direkt in Bezug zu der Kristallstruktur gesetzt werden. Die Bildung eines Cokristalls ist prinzipiell gegenüber den Ausgangsstoffen thermodynamisch bevorzugt, insofern die Einführung neuer intermolekularer Kräfte im Kristallgitter mit einem Energiegewinn verbunden sind. Dies erklärt, warum die Synthese der Cokristalle von Pyrazinamid mit den aliphatischen Dicarbonsäuren C2-C10 bis auf Azelainsäure (C9) zum ersten Mal mechanochemisch erfolgreich war. Die Dicarbonsäuren mit einer ungeraden Anzahl an Kohlenstoffatomen bilden dabei 1:1 Cokristalle mit Pyrazinamid, während die mit einer geraden Anzahl eine Stöchiometrie von PZA:Dicarbonsäure von 2:1 bevorzugen. Ausnahmen wurden für Oxalsäure (1:1) und Adipinsäure (4:1) beobachtet. Eine Folge dieser strukturellen Unterschiede sind die alternierenden Schmelzpunkte, wobei die Cokristalle der Dicarbonsäuren mit gerader Anzahl an Kohlenstoffatomen bei einer höheren Temperatur schmelzen als die mit einer ungeraden Anzahl.

In situ XRD-Messungen der mechanochemischen Reaktionen dieser zeigten bis auf Malonsäure eine direkte Umsetzung der Edukte zu dem Cokristall in wenigen Minuten. Der mechanochemische Reaktionsverlauf kann dabei im Allgemeinen in drei Phasen unterteilt werden: 1. die Induktionsphase, in der die Zersetzung des Kristallgitters der Edukte erfolgt. Die Verringerung der Kristallinität der Edukte beim Mahlen führt zu einer Abnahme der Signalintensität in den Pulverdiffraktogrammen. 2. die Reaktionsphase, in der erste Produktreflexe detektiert werden können und die Umsetzung der Reaktanden kontinuierlich voranschreitet bis in 3. der Produktphase nur noch Produkt vorliegt. Der Beginn der Cokristallbildung, die Induktionszeit wird dabei im Wesentlichen von dem Aufbrechen des Kristallgitters des stabilsten Eduktes bestimmt. Dies konnte anschaulich anhand des Vergleichs der Reaktionsverläufe für die Cokristallbildung von PZA mit Oxalsäure-Dihydrat und wasserfreier Oxalsäure gezeigt werden. Aufgrund der geringeren Stabilität von Oxalsäure-Dihydrat erfolgte die Produktbildung deutlich früher. Bei der Zersetzung wurde außerdem das Kristallwasser frei, welches den eigentlichen trockenen in einen lösungsvermittelten Mahlvorgang verwandelte. Dies führte zu einer deutlichen Beschleunigung der Reaktion. Die Verringerung von mechanochemischen Reaktionszeiten durch Zugabe geringer Lösungsmittelmengen beim Mahlen wurde erstmalig von der Gruppe

um W. Jones demonstriert<sup>13</sup> und konnte hier für alle Reaktionen bestätigt werden. Die Ursachen für diesen kinetischen Effekt sind weiterhin Bestandteil aktueller Forschung.

Ein Vergleich der Reaktionsverläufe für die Bildung des ternären Cokristalls POA:GR:IA (1:1:1) mit drei verschiedenen Lösungsmitteln deutet an, dass in der Induktionsphase der Einfluss des Lösungsmittels eher auf einem physikalischen Effekt als auf den chemischen Eigenschaften beruht. Das Lösungsmittel dient in diesem Fall als eine Art Schmiermittel, dass die Mobilität der Reaktanden erhöht und gleichzeitig die Stabilität der Partikel durch eine Verringerung der Grenzflächenspannung im Festkörper herabsetzt.<sup>25</sup> Die Erniedrigung der Aktivierungsbarriere kann im Extremfall zu einem anderen Reaktionsverlauf führen, bei dem intermediär metastabile Verbindungen gebildet werden. Die Umwandlung in der Reaktionsphase wird hingegen maßgeblich von der Natur des Lösungsmittels, wie der Polarität und dem Vermögen Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden zu können, diktiert. Diese Eigenschaften sind gleichzeitig verantwortlich für die selektive Bildung eines bestimmten Polymorphs.

Am Beispiel der Cokristallbildung von Pyrazinamid mit Pimelinsäure konnte gezeigt werden, dass polare Lösungsmittel die thermodynamisch stabile Form I ergeben, während beim Mahlen mit unpolaren und ohne Lösungsmittel Form II erhalten wird. Die Temperaturabhängigkeit der Stabilität von Form II konnte in Heizexperimenten nachgewiesen werden, bei denen eine Umwandlung von Form I zu Form II vor dem Schmelzen beobachtet wurde. Damit konnte belegt werden, dass die beiden Polymorphe Enantiotrope sind. Außerdem konnte mit Hilfe von XRD-Messungen die thermische Zersetzung des Cokristalls in die Ausgangsstoffe PZA und Pimelinsäure gezeigt werden, wobei letztere als metastabile *alpha*-Form vorlag. Ausgehend von *alpha*-PM konnte mit PZA mechanochemisch ein neues Polymorph (Form III) des PZA:PM Cokristalls erhalten werden. Dies ist der erste experimentelle Beweis, dass die Polymorphie des Ausgangsstoffes einen Einfluss auf die Kristallform des mechanochemisch gebildeten Cokristalls haben kann. Eine Wiederholung der Kristallisation und die Übertragung auf andere Modellsysteme müssen zeigen, ob dieses Verhalten reproduzierbar ist. Wenn dies der Fall ist, bietet sich eine großartige Möglichkeit für weitere Grundlagenforschung und die Synthese neuer Verbindungen mit verbesserten Eigenschaften, die auf anderem Wege nicht zugänglich sind. Untersuchungen der Langzeitstabilität von PZA:PM Form II deuten an, dass der Beginn der Umwandlung zu Form I und die Umwandlungsgeschwindigkeit auch von den Synthesebedingungen abhängig sind. Die längste Stabilität wurde bei der Verwendung eines PMMA- anstelle des Stahlbechers beobachtet. Möglicherweise führt der geringere mechanische Energieeintrag im weicheren PMMA-Becher zu einer verringerten Bildung von Defekten und Fehlordnungen im Kristallgitter von Form II, wodurch diese länger stabil bleibt. Eine alternative Erklärung wäre, dass im Stahlbecher Nukleationskeime von Form I gebildet werden, die die Kristallisation von Form I beschleunigen. Auch wenn die Gründe noch nicht vollkommen verstanden sind, deckt sich dies mit der Synthese des metastabilen PZA:MA Form II Cokristalls, sodass ein Zufall unwahrscheinlich scheint.

Der Reaktionsverlauf der Cokristallbildung von Pyrazinamid mit Malonsäure konnte mit Hilfe der situ XRD-Raman-Kopplung aufgeklärt werden. Dabei wurde die zwischenzeitliche Bildung einer unbekannten Phase beobachtet, die sich beim weiteren Mahlen in den thermodynamisch stabileren PZA:MA Form I Cokristall umwandelt. Dies beweist, dass mechanochemische Reaktionen die Stufenregel von Ostwald befolgen.<sup>268</sup> Mit den zeitaufgelösten in situ Informationen war es anschließend möglich die metastabile Form II rein zu isolieren. Dies zeigt, dass in situ Messungen nicht nur zu einem besseren mechanistischen Verständnis, sondern auch zu der Synthese neuer Verbindungen beitragen können. Die Cokristallbildung von Pyrazinamid mit Malonsäure verdeutlicht darüber hinaus, dass die Selektivität einer mechanochemischen Reaktion nicht nur durch die Wahl des Lösungsmittels und des Ausgangsstoffes, sondern auch durch die Mahldauer kontrolliert werden kann.

Die bevorzugte Bildung und relative Stabilität eines Cokristalls gegenüber Molekülen mit ähnlicher Größe und funktionellen Gruppen wurde durch Konkurrenzreaktionen abgeschätzt. Dabei zeigte sich für die Cokristalle mit den Dicarbonsäuren C2-C5 eine Abnahme der Stabilität mit sinkender Basenstärke des Protonenakzeptors. Dies stimmt mit den Regeln von Etter überein, nach denen der beste Protonendonator bevorzugt Wasserstoffbrückenbindungen mit dem stärksten Protonenakzeptor eingeht.<sup>158</sup> Die Selektivität wurde dabei zum Teil auch von der eingesetzten Stöchiometrie beeinflusst. Mehrkomponentenreaktionen bieten den Vorteil eines effizienteren Screenings auf neue Verbindungen innerhalb eines Mahlvorgangs. Dadurch konnten bei den Konkurrenzreaktionen eine Reihe neuer binärer als auch ternärer Cokristalle entdeckt werden. In Verdrängungsreaktionen konnte gezeigt werden, dass Cokristalle von Pyrazinamid mit Dicarbonsäuren aufgrund der geringeren Basizität gegenüber Isoniazid nicht stabil sind. Dies hat eine praktische Relevanz, weil beide Wirkstoffe in Kombination gegen Tuberkulose eingesetzt werden. Da eine direkte Cokristallbildung beider Wirkstoffe nicht möglich ist,<sup>181</sup> bietet die Synthese eines ternären Cokristalls in diesem Fall einen eleganten Ausweg. Dabei führten synergistische Effekte zu einer Verbesserung der pharmakologischen Eigenschaften.<sup>351</sup> Dies zeigt das Potential von Cokristallen in Bezug auf die zukünftige Entwicklung verbesserter Arzneiformen. In dieser Hinsicht spielt die Optimierung von Synthesebedingungen eine entscheidende Rolle. Im Sinne der Nachhaltigkeit bietet die Mechanochemie den Vorteil, dass Reaktionen auch ohne Zugabe von Lösungsmittel durchgeführt werden können.

In situ Untersuchungen unter trockenen Bedingungen konnten zeigen, dass die Reaktionszeit mit sinkender Reaktandenmasse abnimmt, unabhängig davon ob die Gesamtmasse durch einen inerten Füllstoff konstant gehalten wird. Dies wurde mit einer Erhöhung der mechanischen Einwirkung aufgrund der Zunahme des Kugel- zu Reaktandenmassen-Verhältnisses erklärt. Mit Hilfe der Kopplung von in situ XRD und Thermographie war es erstmal möglich den Einfluss von Mahlparametern auf die Induktions- und Reaktionszeit separat zu betrachten. Dabei wurde eine Abnahme der Induktions- und Reaktionszeit mit steigender Mahlfrequenz und größer werdendem Kugeldurchmesser festgestellt. In Abhängigkeit von dem mechanischen Energieeintrag konnte dabei eine Zunahme der

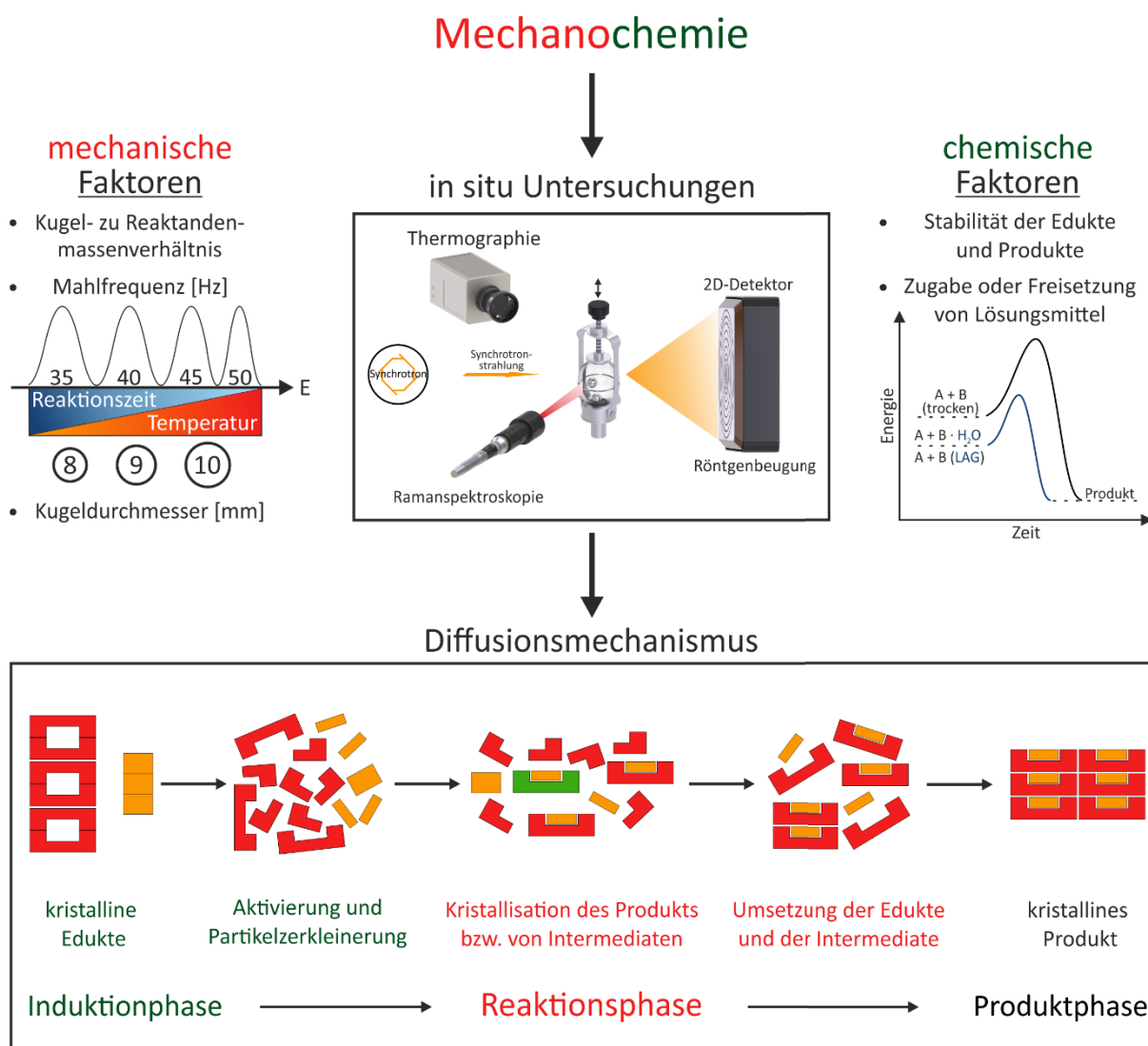


Temperatur des Mahlbeckers mittels in situ Thermographie beobachtet werden. Vergleichbare Temperaturen zur Induktionszeit für alle Mahlparameter legen nahe, dass der Reaktionsbeginn nicht nur mit der Zersetzung der Ausgangsstoffe, sondern auch mit einer gewissen Aktivierungstemperatur verbunden ist. Als entscheidende Faktoren für die Reaktionsgeschwindigkeit wurden die Vermischung der Reaktanden und die Maximierung der Stoßenergie, die von den Kugeln auf das Pulver übertragen wird, identifiziert. Bei einer geringen mechanischen Aktivierung (kleine Mahlfrequenzen und Kugeldurchmesser) wird die Umsetzung der Reaktanden eher durch die Statistik reaktiver Kollisionen mit den Kugeln bestimmt, während für eine hohe mechanische Aktivierung ein kinetischer Beitrag der Temperatur zu vermuten ist.

Tiefergreifende Einblicke in den Ablauf mechanochemischer Reaktionen wurden durch die in dieser Arbeit entwickelte Dreifachkopplung von in situ Synchrotron-Röntgenbeugung mit Raman-Spektroskopie und Thermographie möglich. Die in situ Messungen dieser Methodenkombination für das Vermahlen von Pyrazinamid oder Theobromin mit Oxalsäure-Dihydrat und wasserfreier Oxalsäure zeigten eine deutliche höhere Temperatur für die Reaktion mit Oxalsäure, trotzdem verlief die Reaktion mit dem Hydrat aufgrund des freigesetzten Kristallwassers deutlich schneller. Dies verdeutlicht, dass die Temperatur nicht zwangsläufig entscheidend ist, sondern die Zersetzung der Ausgangsstoffe und die Erhöhung der Diffusion der Reaktandenpartikel. Thermographie-Messungen belegen einen steilen Anstieg der Temperatur zu Beginn aufgrund der Reibungswärme, die bei der Zerkleinerung der Partikel in der Induktionsphase frei wird. Im Verlauf der Reaktion verringert sich die Steigung und es stellt sich ein thermisches Gleichgewicht ein. Die Temperaturentwicklung für die Cokristallbildung beruht im Wesentlichen auf den Änderungen der mechanischen Eigenschaften des Pulvers beim Mahlen und die dadurch verursachte Reibungswärme. Die Freisetzung von flüssigen Nebenprodukten wie Kristallwasser führt im Allgemeinen zu einer Verringerung der Bechertemperatur, da sich dabei das Deformationsverhalten des Mahlguts ändert. Des Weiteren konnte ein lokaler Temperaturabfall für die Reaktion von Theobromin mit Oxalsäure-Dihydrat bei 30 Hz als Folge der Verdampfung und hohen Wärmekapazität des freiwerdenden Wassers beobachtet werden, weil dadurch das thermische Gleichgewicht gestört wurde. Die mit Thermographie gemessenen Temperaturen während des Mahlens, lagen unter 100 °C, sodass das Magma-Plasma-Modell und die Hot-Spot-Theorie als mechanistische Erklärung für organische Reaktionen in Kugelmøhlen ausscheiden. Weiterführende Untersuchungen müssen zeigen, inwiefern die Reaktionsenthalpie zur Temperatur des Mahlbeckers beiträgt. Für die Bildung von Cokristallen konnte bisher kein signifikanter Beitrag festgestellt werden. Für die mechanisch induzierte Bildung von Metalllegierungen gilt dies dagegen als sicher.<sup>48, 96</sup>

Die in situ Ergebnisse zum Einfluss von Lösungsmittel und den Mahlparametern auf die Reaktionsgeschwindigkeit führen zu der Schlussfolgerung, dass die mechanochemische Cokristallbildung auf einem Diffusionsmechanismus basiert. Das Ausmaß der Diffusion hängt dabei im Wesentlichen von zwei Faktoren ab: 1. der Aktivierungsenergie und 2. der

Temperatur. Die Zugabe oder Freisetzung von Lösungsmittel beim Mahlen führt zu einer Verringerung der Aktivierungsenergie. Ein höherer mechanischer Energieeintrag durch eine Steigerung der Mahlfrequenz oder größere Kugeln bewirkt dagegen die schnellere Überwindung dieser Aktivierungsbarriere und die Zunahme der Wahrscheinlichkeit reaktiver Kollisionen. Beides führt insgesamt zu einer Beschleunigung der Reaktion durch die Verbesserung der Diffusion. Den gleichen Effekt hat einer Erhöhung der Temperatur,<sup>325</sup> die entweder extern oder indirekt durch einen größeren mechanischen Energieeintrag realisiert werden kann. Der Einfluss des Lösungsmittels und der Temperatur zeigen Gemeinsamkeiten zwischen der mechanochemischen und der Kristallisation in Lösung auf. Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von diesen Faktoren deutet außerdem an, dass mechanochemische Reaktionen ebenfalls mit Hilfe der Arrhenius-Gleichung beschrieben werden können.<sup>332</sup> Ein wichtiger Unterschied ist jedoch, dass in der Mechanochemie durch den mechanischen Energieeintrag zusätzlich die Anzahl reaktiver Zusammenstöße erhöht werden kann. Dies ermöglicht im Prinzip auch eine Kontrolle der Selektivität und kombiniert das Konzept von Arrhenius für mechanochemische Reaktionen mit der Kollisionstheorie. Eine Übertragung der hier gewonnenen Erkenntnisse für die Cokristallbildung in Kugelmøhlen auf andere organische und anorganische Reaktionen ist grundsätzlich denkbar. Die Synthese in Planetenmøhlen unterscheidet sich im einfachsten Fall auch nur in dem mechanischen Energieeintrag und der damit verbundenen höheren Temperatur beim Mahlen. Offensichtliche Unterschiede zwischen organischen und anorganischen Verbindungen existieren hingegen in den chemischen und Materialeigenschaften. In dieser Hinsicht bietet die in situ Dreifachkopplung aus Synchrotron-Röntgenbeugung, Raman-Spektroskopie und Thermographie den Vorteil, dass alle möglichen Phase, die für mechanochemische Reaktionen diskutiert werden, in Echtzeit detektiert werden können. Für die mechanochemische Cokristallbildung konnte aus den so gewonnenen Informationen über den kristallinen, molekularen und thermischen Zustand der Reaktanden beim Mahlen ein genereller Reaktionsmechanismus abgeleitet werden (Abbildung 100).



**Abbildung 100:** Zusammenfassung der mechanistischen Ergebnisse für die mechanochemische Kristallisation gewonnen aus in situ Untersuchungen. Für die in situ Untersuchungen wurde eine Dreifachkopplung aus Synchrotron-Röntgenbeugung, Raman-Spektroskopie und Thermographie entwickelt (oben Mitte). Diese Methodenkombination liefert Informationen über den kristallinen, molekularen und thermischen Zustand der Reaktanden beim Mahlen. Dadurch konnte der Einfluss von Reaktionsparametern (mechanische und chemische) auf den zeitlichen Reaktions- und Temperaturverlauf untersucht werden. Die Reaktionszeit nimmt ab mit steigendem Kugel- zu Reaktandenmassenverhältnis, steigender Mahlfrequenz und größer werdendem Kugeldurchmesser, wobei gleichzeitig eine Temperaturzunahme beobachtet wird (oben links). Die Induktionszeit ist hauptsächlich von der Stabilität der Edukte und der Zugabe oder Freisetzung von Lösungsmittel beim Mahlen abhängig. Diese chemischen Faktoren führen zu einer Verringerung der Aktivierungsenergie, wodurch die Induktionszeit aber auch die Reaktionszeit abnimmt (oben rechts). Aus den Informationen über den Reaktionsverlauf, gewonnen aus den in situ Untersuchungen, konnte ein Diffusionsmechanismus für die mechanochemische Kristallisation abgeleitet werden (unten). Die Reaktion verläuft in drei Phasen ausgehend von den Edukten (rot und orange) über mögliche, metastabile Intermediate (grün) zum thermodynamisch stabilsten, kristallinen Produkt.

---

## 5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei wichtige Fortschritte für die Aufklärung mechanochemischer Synthesen erzielt: (I) die methodische Verbesserung von *in situ* Untersuchungen durch erstmalige *Temperaturmessungen* beim Mahlen mit Hilfe von Thermographie, (II) der *Einfluss von Reaktionsparametern* auf den zeitlichen Verlauf der Cokristallbildung am Modellsystem Pyrazinamid und daraus resultierend (III) ein *tiefergreifendes mechanistisches Verständnis* mechanochemischer Reaktionen.

Es wurde eine Dreifachkopplung aus *in situ* Synchrotron-Röntgenbeugung, Raman-Spektroskopie und Thermographie entwickelt, die es ermöglicht zeitaufgelöst mechanochemische Reaktionen in einer Kugelmühle unter realistischen Bedingungen in Echtzeit zu verfolgen. Dadurch konnten Informationen über den kristallinen, molekularen und thermischen Zustand des Materials beim Mahlen erhalten werden, woraus ein allgemeiner Reaktionsmechanismus für die mechanochemische Bildung von Cokristallen abgeleitet wurde. Als Modellreaktion wurde die Synthese von Cokristallen ausgewählt, da diese ein großes Anwendungspotential besitzen und eine Korrelation zwischen Struktur und Eigenschaften ermöglichen. Es wurden neue binäre und ternäre Cokristalle von Pyrazinamid und strukturell verwandten Verbindungen mechanochemisch synthetisiert, ausgiebig charakterisiert und deren Kristallstruktur mittels Röntgenpulverdiffraktometrie aufgeklärt. Die relative Stabilität polymorpher Cokristalle wurde in Suspensions-, Heiz- und Langzeitstabilitätsexperimenten bei Raumtemperatur untersucht. Dabei konnte eine Abhängigkeit der Stabilität von der Temperatur und den Synthesebedingungen beobachtet werden. Des Weiteren wurden Konkurrenzreaktionen durchgeführt, um Trends hinsichtlich der bevorzugten Bildung eines Cokristalls zu identifizieren. In Übereinstimmung mit den Regeln von Etter wurde dabei der Cokristall mit dem stärksten Protonenakzeptor gebildet, wobei auch die eingesetzte Stöchiometrie eine Rolle spielt.

*In situ* XRD-Messungen konnten zeigen, dass die mechanochemische Cokristallbildung im Allgemeinen in drei Phasen verläuft. In der Induktionsphase erfolgt die Zersetzung des Kristallgitters der Edukte, aus denen sich dann in der Reaktionsphase das Produkt bildet. Die Kristallisation schreitet kontinuierlich voran bis in der Produktphase die Reaktanden vollständig umgesetzt sind und nur noch Produkt vorliegt. Die Induktionszeit ist reaktionsspezifisch und hängt im Wesentlichen von der Stabilität der Ausgangsstoffe und der Gegenwart von Lösungsmittel ab. Die Zugabe von Lösungsmittel führt nicht nur zu einer Verringerung der Aktivierungsbarriere, sondern auch zu einer Verbesserung der Diffusion, wodurch die Reaktion insgesamt beschleunigt wird. Darüber hinaus kann es den Reaktionsablauf beeinflussen, wodurch die selektive Bildung von Polymorphen ermöglicht wird. Dabei befolgt die mechanochemische Cokristallbildung die Stufenregel von Ostwald, da die Kristallisation stets von der metastabilen zur thermodynamischen stabileren Modifikation verläuft. Zeitaufgelöste *in situ* Messungen ermöglichen es metastabile Intermediate zu detektieren und anschließend auch zu isolieren.

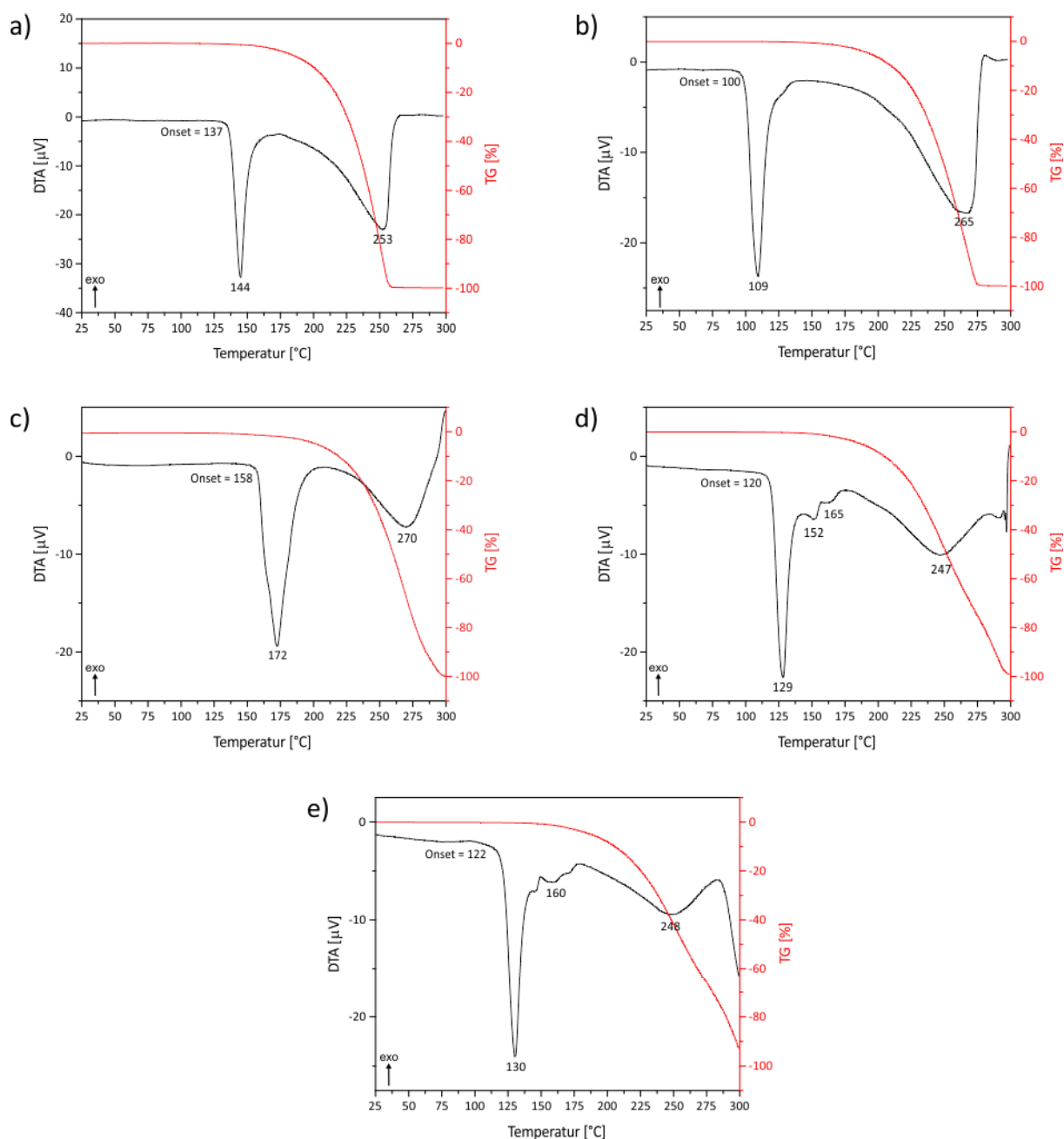
Für die Optimierung von Synthesebedingungen ist es notwendig den Einfluss von Mahlparameter zu kennen. In situ Untersuchungen konnten zeigen, dass die Reaktionszeit mit sinkender Reaktandenmasse abnimmt, unabhängig davon ob die Gesamtmasse durch einen inerten Füllstoff konstant gehalten wird. Dies kann mit einer Erhöhung der mechanischen Einwirkung aufgrund der Zunahme des Kugel- zu Reaktandenmassen-Verhältnisses erklärt werden. Eine Verkürzung der Induktions- und Reaktionszeit wurde mit steigender Mahlfrequenz und größer werdendem Kugeldurchmesser beobachtet.

Thermographiemessungen der Mahlbecheroberfläche belegen einen gleichzeitigen, reibungsbedingten Anstieg der Temperatur. Die Umsetzung der Reaktanden wird jedoch hauptsächlich von der effektiven Vermischung und Übertragung der Stoßenergie von den Kugeln beeinflusst. Für die Bildung von Cokristallen beruht die Temperaturentwicklung im Mahlbecher im Wesentlichen auf den Änderungen der mechanischen Eigenschaften des Pulvers beim Mahlen und die dadurch verursachte Reibungswärme. In der Induktionsphase erfolgt zunächst ein steiler Anstieg der Temperatur aufgrund der Partikelzerkleinerung, welcher im Laufe der Reaktion abnimmt bis schließlich ein thermischer Gleichgewichtszustand erreicht wird. Die Freisetzung von flüssigen Nebenprodukten wie Kristallwasser während des Mahlens führt nicht nur zu einer Beschleunigung der Reaktion, sondern auch zu einer kurzzeitigen sowie generellen Abnahme der Bechertemperatur aufgrund der Änderung des Deformationsverhaltens des Mahlguts. Die beobachteten Temperaturmaxima lagen unter 100 °C, wodurch das Magma-Plasma-Modell und die Hot-Spot-Theorie als mechanistische Erklärung für organische Reaktionen in Kugelmøhlen ausscheiden.

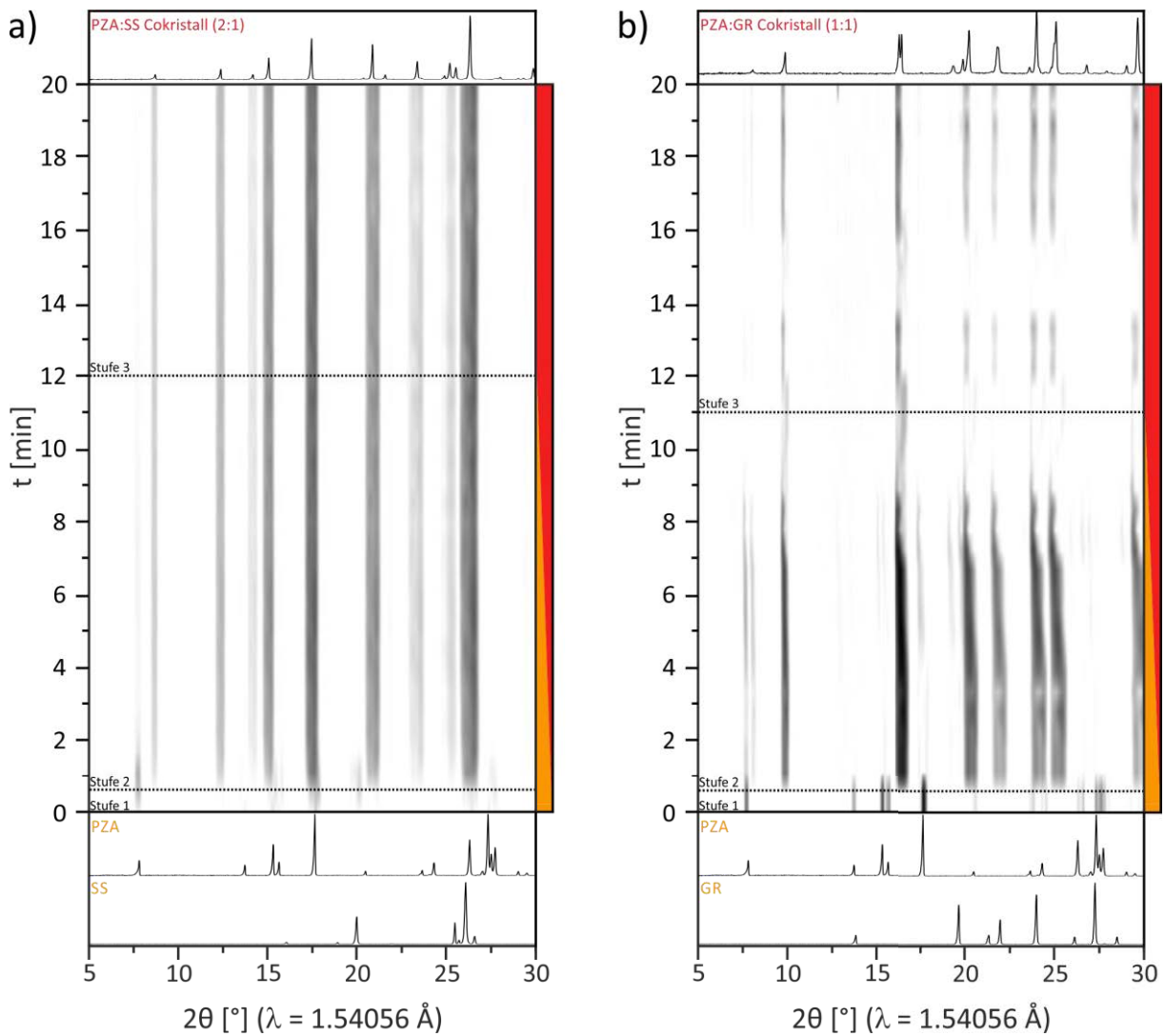
Der Einfluss des Lösungsmittels und der Mahlparameter deuten vielmehr auf einen Diffusionsmechanismus hin. Die Geschwindigkeit der Reaktion hängt dabei nach Arrhenius im Wesentlichen von der Aktivierungsenergie und der Temperatur ab. Zusammen mit dem in den in situ Untersuchungen beobachteten mechanochemischen Reaktionsablauf verdeutlicht dies Gemeinsamkeiten zu der Kristallisation in Lösung. Ein Vorteil der Mechanochemie ist jedoch, dass durch den mechanischen Energieeintrag zusätzlich die Anzahl reaktiver Zusammenstöße erhöht werden kann. Dieser Aspekt kann mit Hilfe der Kollisionstheorie beschrieben werden. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit und Berücksichtigung früherer Erkenntnisse aus allen Bereichen der Chemie und Ingenieurwissenschaft sollte in Zukunft mehr Beachtung finden, damit nicht nur unser Verständnis von mechanochemischen Prozessen reift, sondern zum Wohl der Umwelt auch eine Etablierung der Methode in der Industrie gelingen kann. Die in situ Untersuchungen, in dieser Arbeit, zum Einfluss von Reaktionsparametern auf den Ablauf mechanochemischer Reaktionen führen nicht nur zu einer tiefgreifenden mechanistischen Einsicht, sondern können auch als Ausgangspunkt für die Optimierung von Synthesebedingungen dienen. Insbesondere die Herstellung pharmazeutischer Cokristalle birgt dabei ein enormes Potential für die Zukunft.



## Anhang

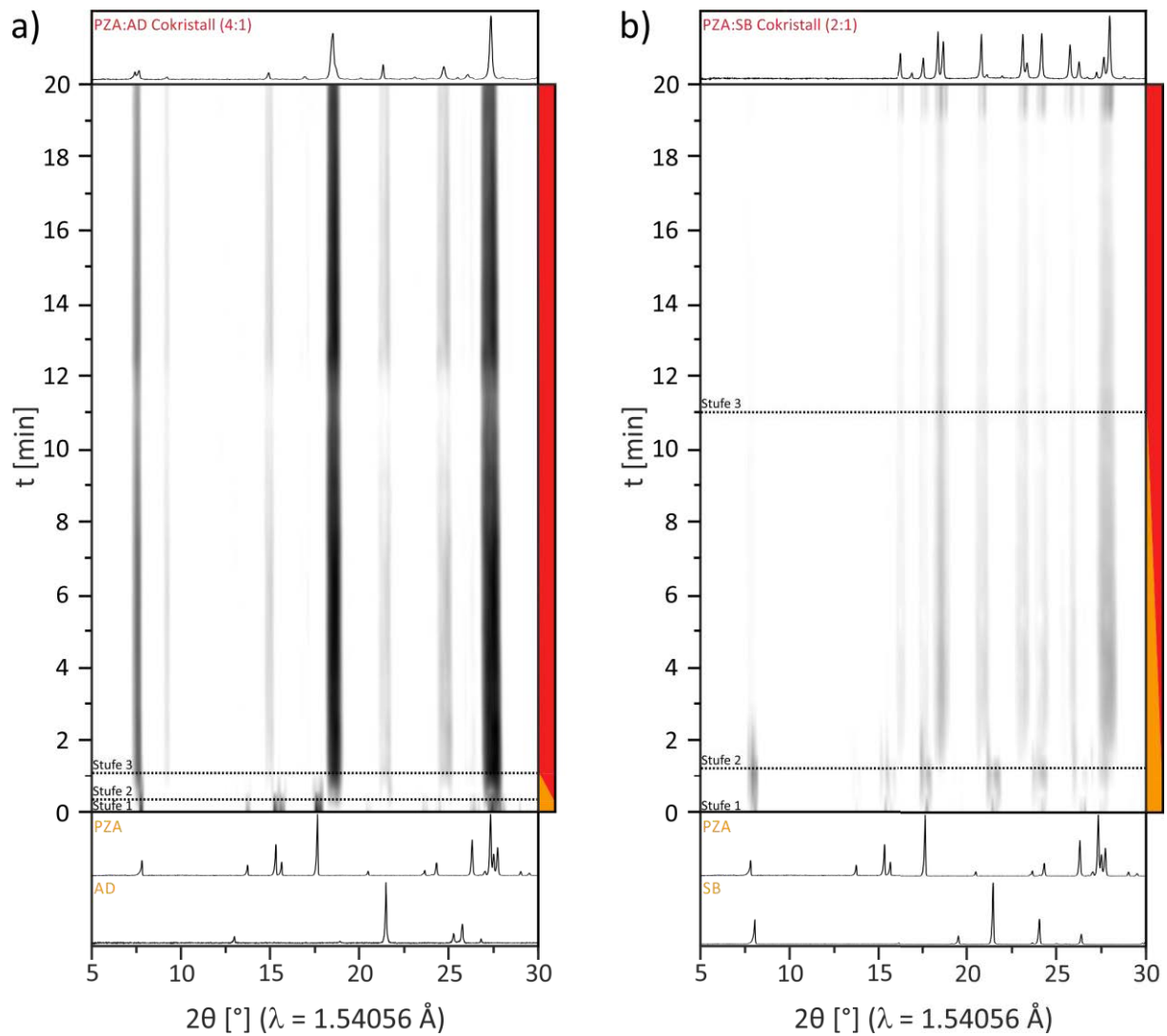


**Abbildung A.1:** DTA-TG-Messungen der Cokristalle von Pyrazinamid mit a) Bernsteinsäure (2:1), b) Glutarsäure (1:1), c) Adipinsäure (4:1), d) Korksäure (2:1, Form II) und e) Sebacinsäure (2:1). Das erste endotherme DTA-Signal (schwarz) entspricht dem Schmelzen der Cokristalle. Die Zersetzung der Cokristalle bei höheren Temperaturen lässt sich anhand des kompletten Masseverlustes in der TG-Kurve (rot) erkennen. Die Einwaagen betrugen für a) 10.13 mg, b) 10.34 mg, c) 13.32 mg, d) 10.54 mg und e) 10.89 mg.

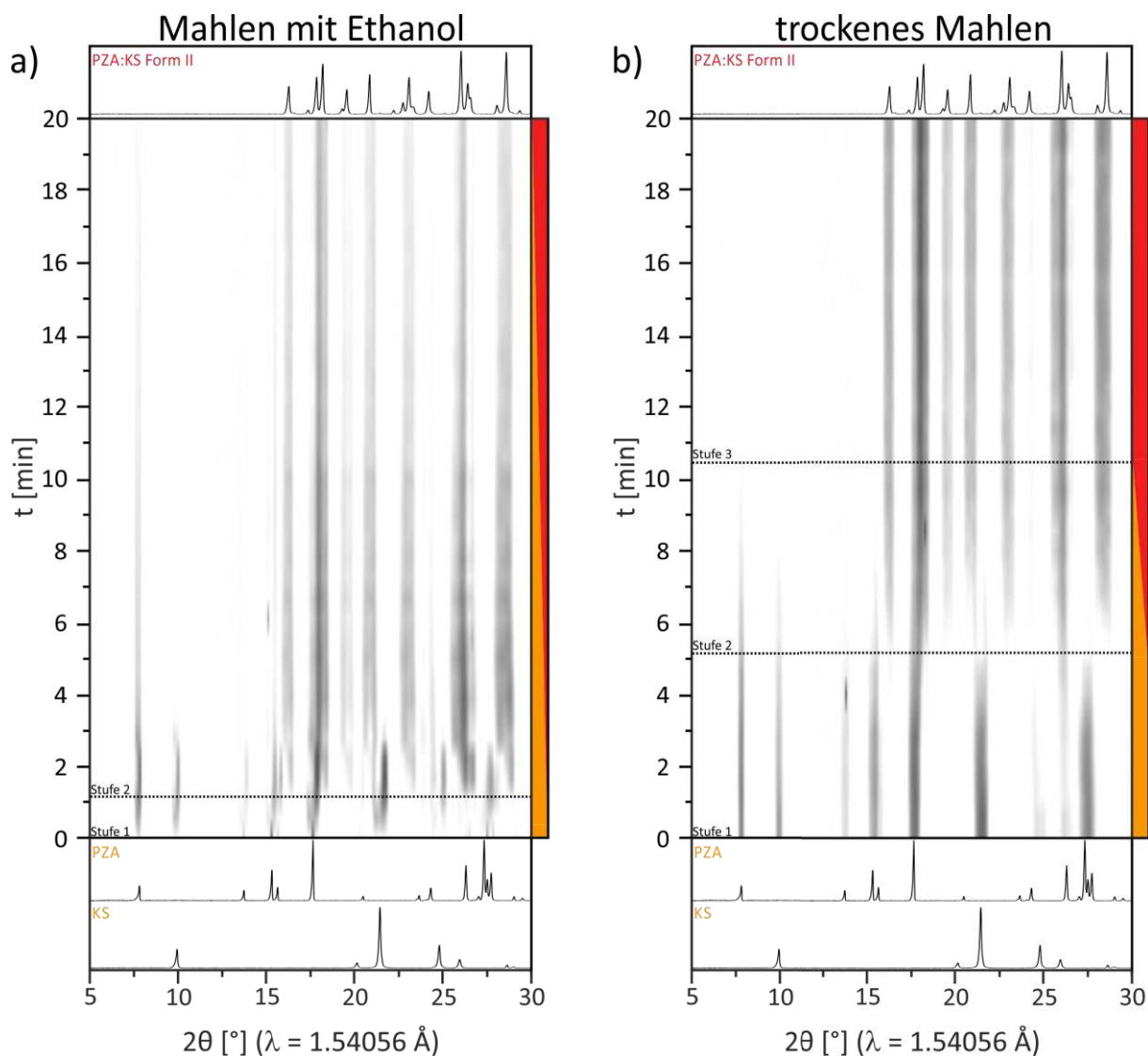


**Abbildung A.2:** Zeitlicher Verlauf der in situ XRD-Messungen für das lösungsvermittelte Vermahlen mit Ethanol von Pyrazinamid und a) Bernsteinsäure (2:1) und b) Glutarsäure (1:1) bei 50 Hz. Beide Reaktionen verlaufen direkt von den Edukten (orange) zu den Cokristallen (rot).

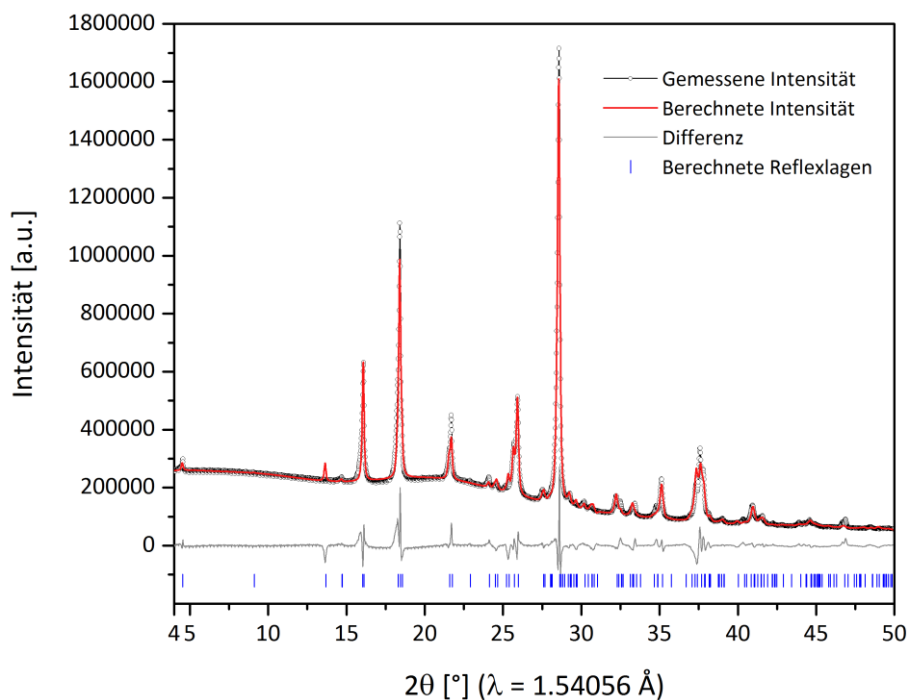




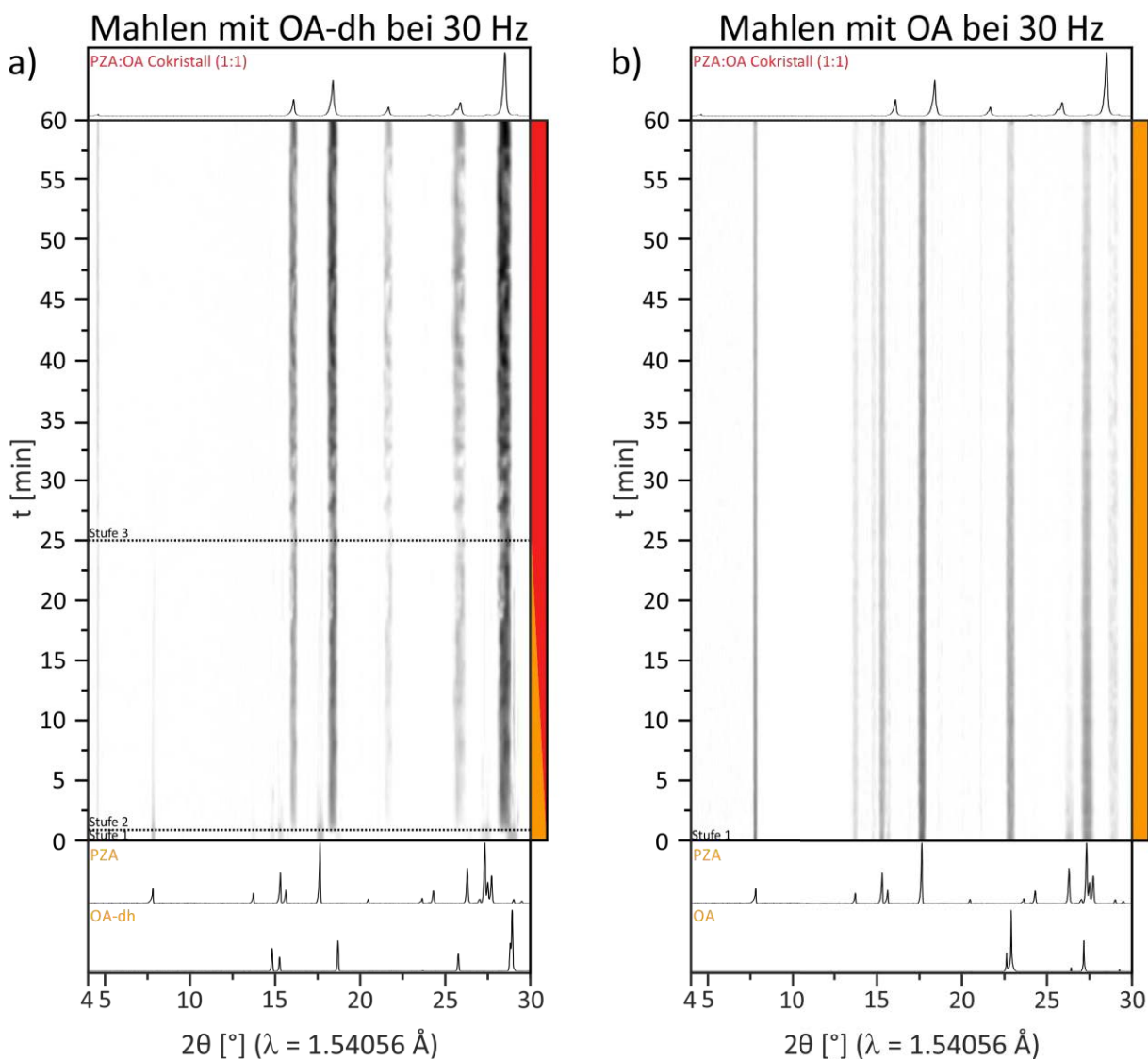
**Abbildung A.3:** Zeitlicher Verlauf der in situ XRD-Messungen für das lösungsvermittelte Vermahlen mit Ethanol von Pyrazinamid und a) Adipinsäure (4:1) und b) Sebacinsäure (2:1) bei 50 Hz. Beide Reaktionen verlaufen direkt von den Edukten (orange) zu den Cokristallen (rot).



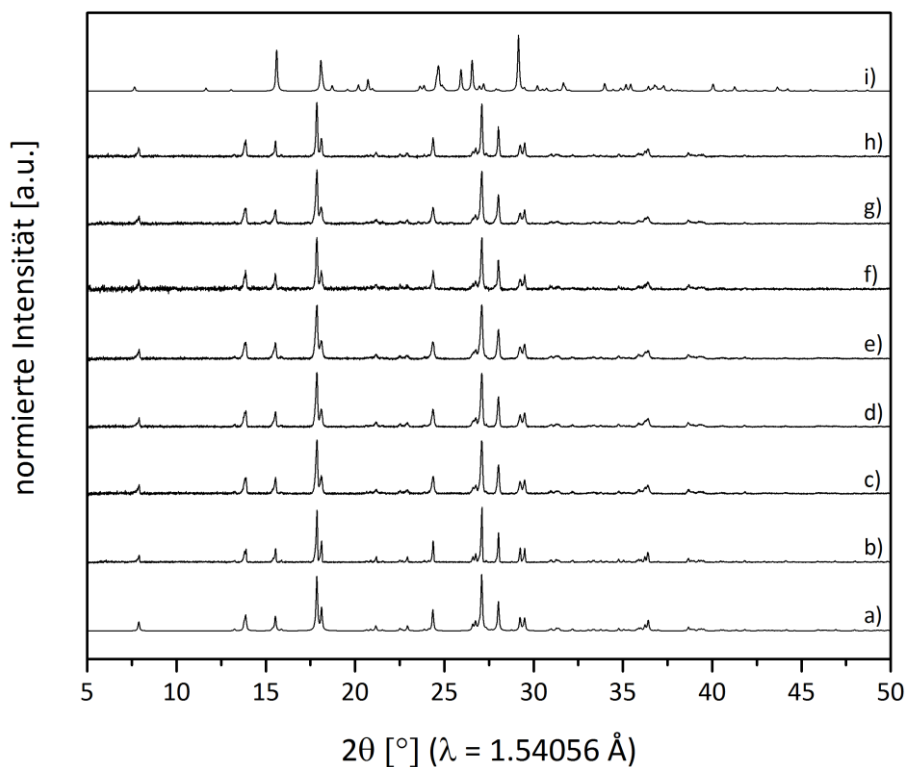
**Abbildung A.4:** Zeitlicher Verlauf der in situ XRD-Messungen für das a) lösungsvermittelte Vermahlen mit Ethanol und b) trockene Vermahlen von Pyrazinamid und Korksäure (2:1) bei 50 Hz. Beide Reaktionen verlaufen direkt von den Edukten (orange) zu dem Cokristall PZA:KS Form II (rot). Für a) erfolgt die Bildung des Cokristalls (Stufe 2) wesentlich schneller als für b), dafür liegt bis zum Ende noch minimal PZA vor. Unter trockenen Bedingungen hingegen sind die Edukte nach 10.5 min vollständig umgesetzt (Stufe 3).



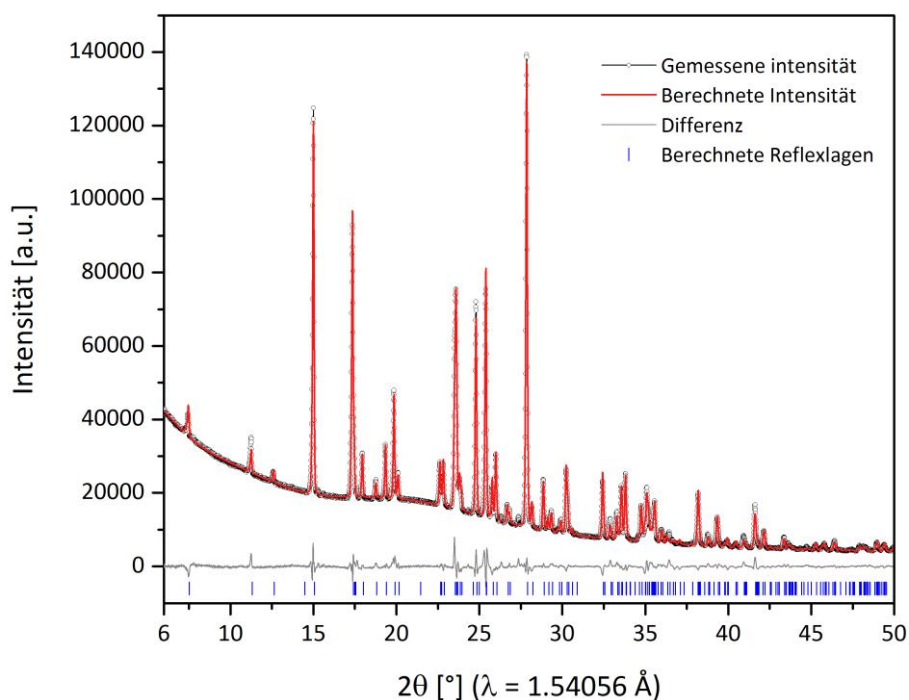
**Abbildung A.5:** Röntgenbeugungsintensitäten des Pyrazinamid:Oxalsäure Cokristalls (1:1) unter Standardbedingungen als Funktion des Beugungswinkel  $2\theta$ . Die Gütefaktoren für das Profil  $R_p$  und das gewichtete Profil  $R_{wp}$  sind  $R_p = 3.18 \%$  und  $R_{wp} = 5.32 \%$ . Dargestellt sind das gemessene Pulverdiffraktogramm (Kreise), der beste Rietveld-Fit des Profils (rote Linie), die Differenz zwischen dem gemessenen und berechneten Diffraktogramm (graue Linie) und die berechneten Reflexlagen (blaue Striche).



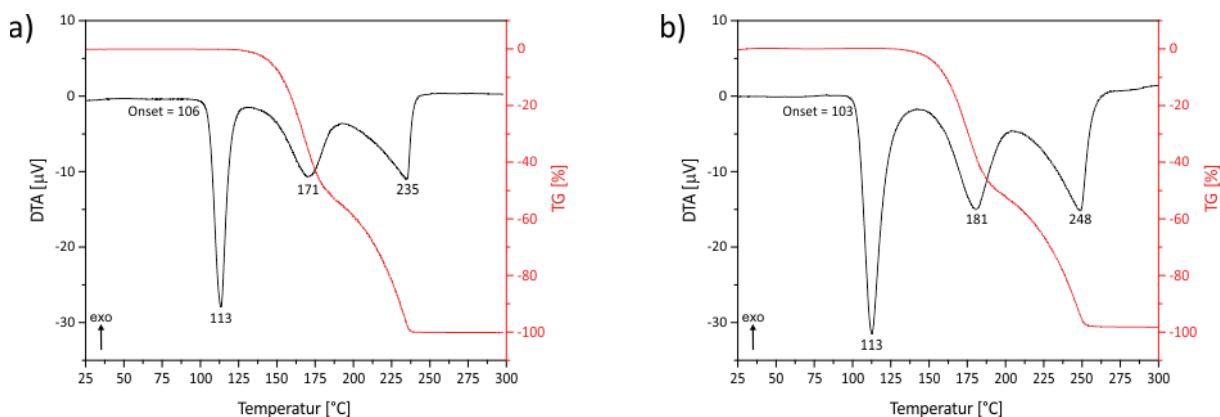
**Abbildung A.6:** Zeitlicher Verlauf der in situ XRD-Messungen für das trockene Vermahlen von Pyrazinamid und a) Oxalsäure-Dihydrat und b) Oxalsäure (1:1) bei 30 Hz. Mit OA-dh findet nach 1 min eine Cokristallbildung statt (Stufe 2), die nach 25 min abgeschlossen ist (Stufe 3). Die Reaktion verläuft direkt von den Edukten (orange) zum Cokristall (rot). Mit wasserfreier Oxalsäure hingegen sind selbst nach 1 h keine Produktreflexe erkennbar.



**Abbildung A.7:** Röntgenpulverdiffraktogramme des a) berechneten PZA:MA Form I Cokristalls, b) trockenen Vermahlens c), d), e), f), g), und h) LAG-Experimente mit Aceton, Acetonitril, Diethylether, Ethanol, *n*-Heptan und Wasser und i) berechneten PZA:MA Form II Cokristalls. Nach 20-minütigem Vermahlen der Edukte Pyrazinamid (PZA) und Malonsäure (MA) im Verhältnis von 1:1 bei 50 Hz werden nur Reflexe des PZA:MA Form I Cokristalls in den Pulverdiffraktogrammen beobachtet.

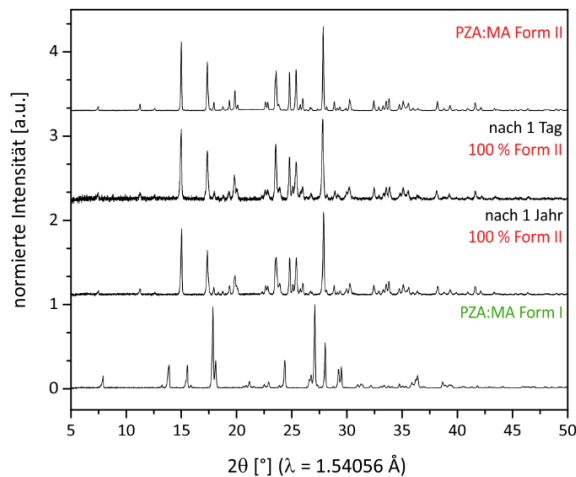


**Abbildung A.8:** Röntgenbeugungsintensitäten des Pyrazinamid:Malonsäure Cokristalls Form II unter Standardbedingungen als Funktion des Beugungswinkel  $2\theta$ . Die Gütefaktoren für das Profil  $R_p$  und das gewichtete Profil  $R_{wp}$  sind  $R_p = 2.13 \%$  und  $R_{wp} = 3.38 \%$ . Dargestellt sind das gemessene Pulverdiffraktogramm (Kreise), der beste Rietveld-Fit des Profils (rote Linie), die Differenz zwischen dem gemessenen und berechnetem Diffraktogramm (graue Linie) und die berechneten Reflexlagen (blaue Striche).

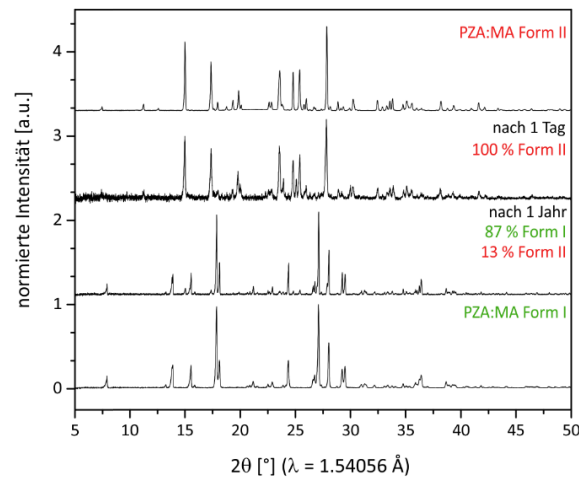


**Abbildung A.9:** DTA-TG-Messungen des Pyrazinamid:Malonsäure Cokristalls a) Form I und b) Form II. Das erste endotherme DTA-Signal (schwarz) bei 113 °C entspricht dem Schmelzen von Form I. Danach findet zuerst die Zersetzung von Malonsäure bei a) 171 °C und b) 181 °C und dann die von Pyrazinamid bei a) 235 °C und b) 248 °C statt, zu erkennen an dem entsprechenden Massenverlust in der thermogravimetrischen Kurve (rot). Die Einwaagen betrugen für a) 8.59 mg und b) 10.11 mg.

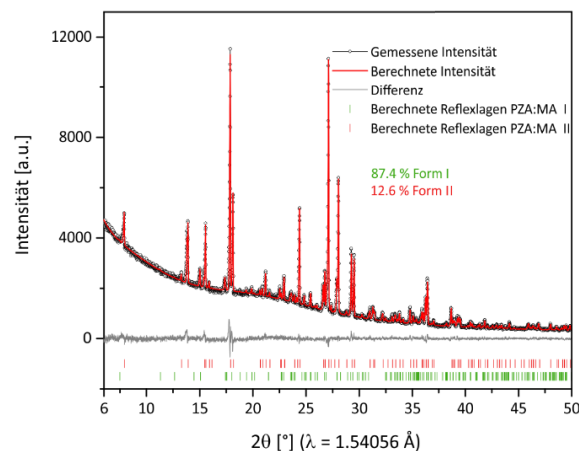
## a) Synthese im PMMA-Becher



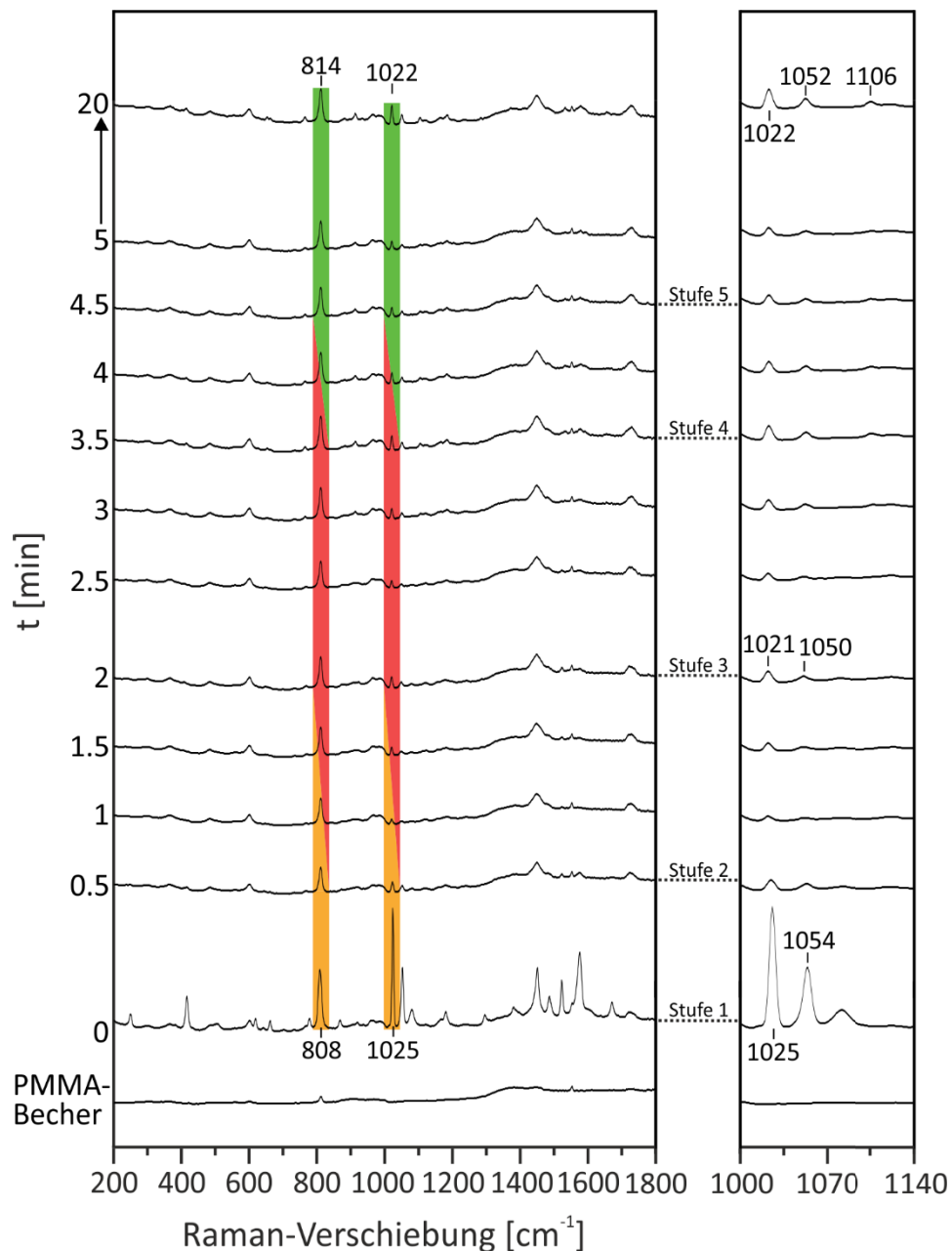
## b) Synthese im Stahlbecher



## c)

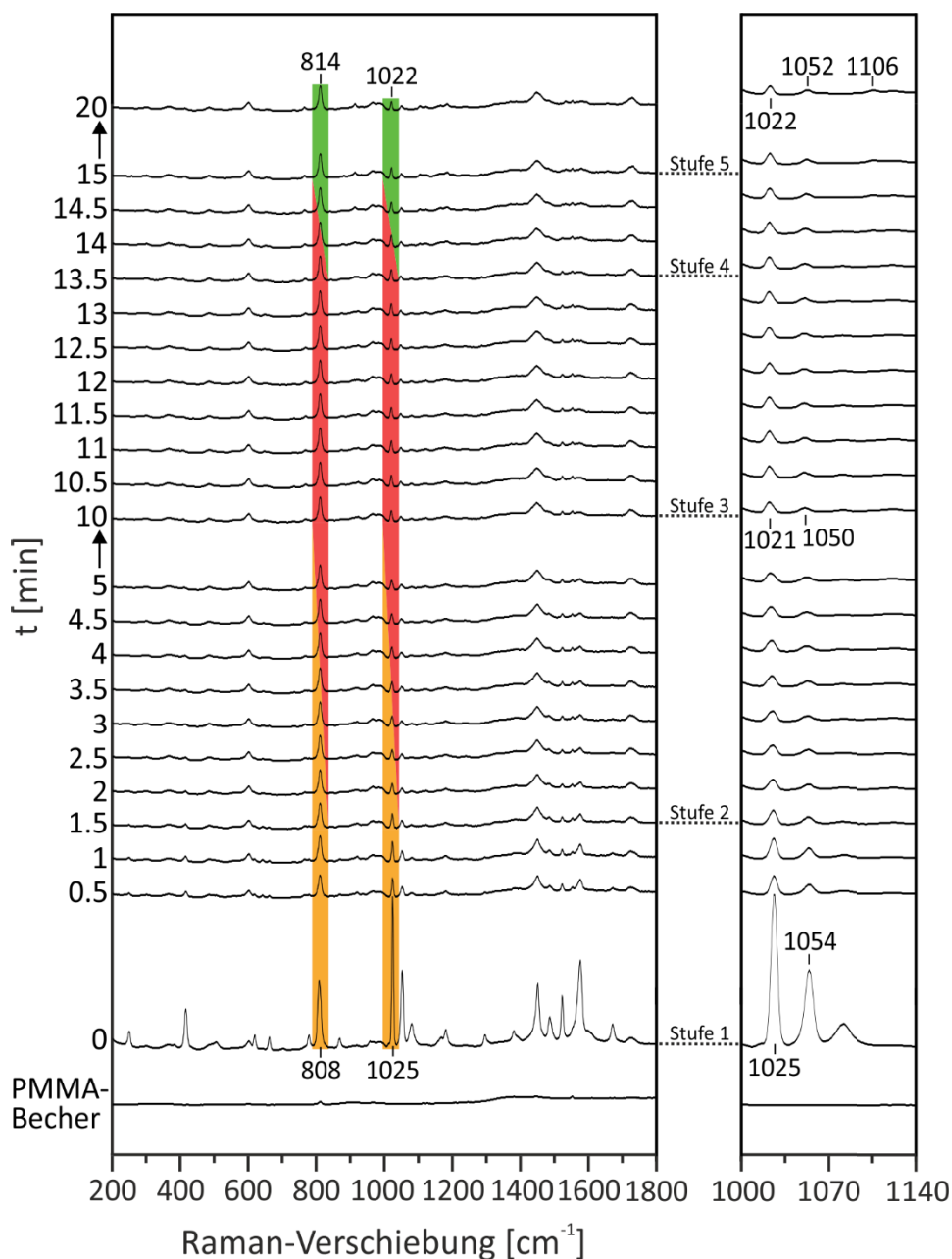


**Abbildung A.10:** Pulverdiffraktogramme für PZA:MA Form II synthetisiert im a) PMMA-Becher und b) im Stahlbecher. Die gemessenen Pulverdiffraktogramme, nach Lagerung der Proben unter Standardbedingungen, nach einem Tag und nach einem Jahr werden mit den reinen Cokristallen verglichen. Während Form II synthetisiert im PMMA-Becher für mindestens ein Jahr stabil ist, hat sich das Produkt aus dem Stahlbecher fast vollständig in Form I umgewandelt. c) Röntgenbeugungsintensitäten des Produkts aus dem Stahlbecher nach einem Jahr unter Standardbedingungen als Funktion des Beugungswinkel  $2\theta$ . Dargestellt sind das gemessene Pulverdiffraktogramm (Kreise), der beste Rietveld-Fit des Profils (rote Linie), die Differenz zwischen dem gemessenen und berechneten Diffraktogramm (graue Linie) und die berechneten Reflexlagen für PZA:MA Form I (grüne Striche) und Form II (rote Striche).

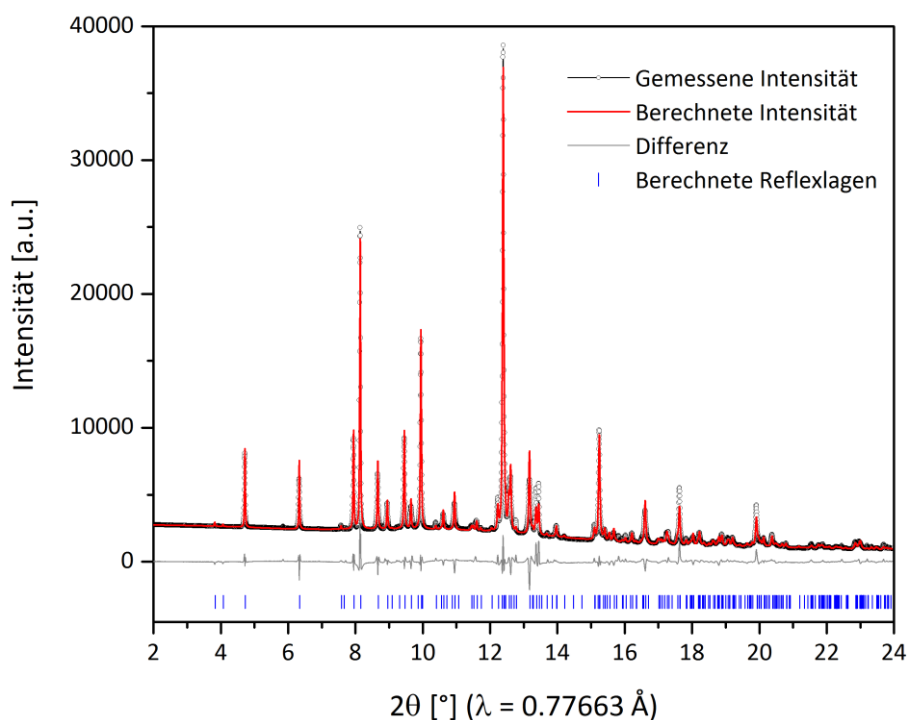


**Abbildung A.11:** Zeitlicher Verlauf der in situ Raman-Messungen für das lösungsvermittelte Mahlen mit Ethanol von Pyrazinamid und Malonsäure (1:1) bei 50 Hz. Die erste Messung entspricht dem Ramanspektrum des leeren PMMA-Bechers. Der mehrstufige Reaktionsverlauf kann anhand der Vergrößerung (rechts) zwischen 1000 cm<sup>-1</sup> und 1140 cm<sup>-1</sup> verfolgt werden. Die Ramanbanden von PZA bei 1025 cm<sup>-1</sup> und 1054 cm<sup>-1</sup> (Stufe 1) verschieben sich nach 30 s zu 1021 cm<sup>-1</sup> und 1050 cm<sup>-1</sup> als sich der Cokristall PZA:MA Form II bildet (Stufe 2), welcher nach 2 min rein vorliegt (Stufe 3). Nach 3.5 min entwickelt sich ein Ramansignal bei 1106 cm<sup>-1</sup>, welches charakteristisch für Form I ist (Stufe 4).

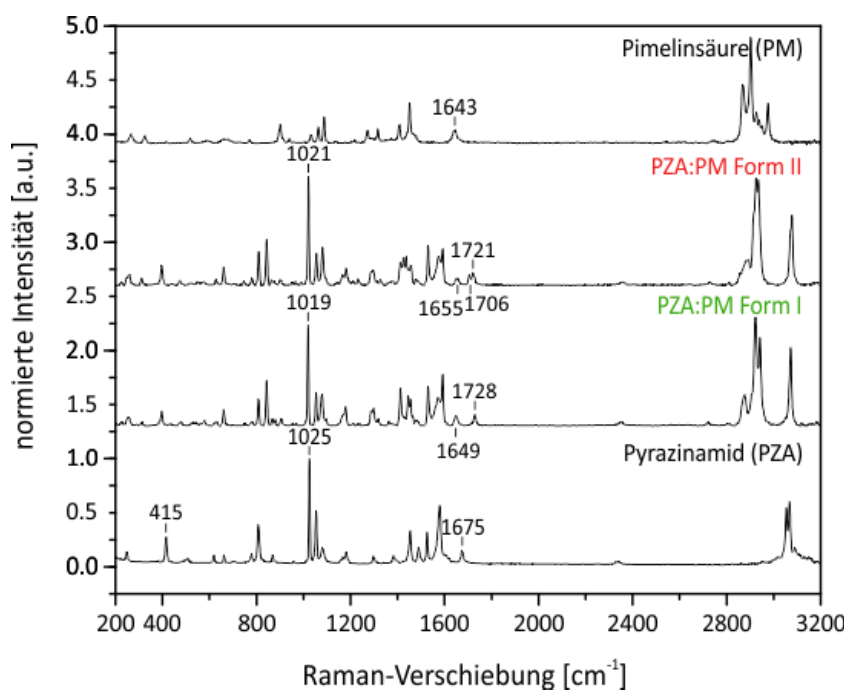




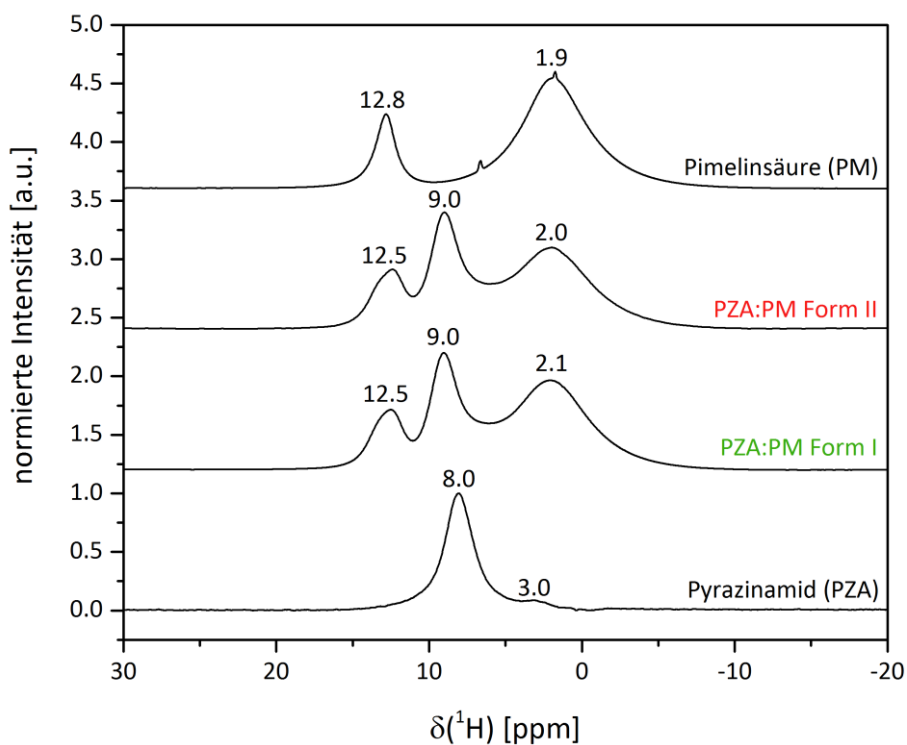
**Abbildung A.12:** Zeitlicher Verlauf der in situ Raman-Messungen für das trockene Vermahlen von Pyrazinamid und Malonsäure (1:1) bei 50 Hz. Die erste Messung entspricht dem Ramanspektrum des leeren PMMA-Bechers. Der mehrstufige Reaktionsverlauf kann anhand der Vergrößerung (rechts) zwischen  $1000\text{ cm}^{-1}$  und  $1140\text{ cm}^{-1}$  verfolgt werden. Die Ramanbanden von PZA bei  $1025\text{ cm}^{-1}$  und  $1054\text{ cm}^{-1}$  (Stufe 1) verschieben sich nach 1.5 min zu  $1021\text{ cm}^{-1}$  und  $1050\text{ cm}^{-1}$  als sich der Cokristall PZA:MA Form II bildet (Stufe 2), welcher nach 10 min rein vorliegt (Stufe 3). Nach 13.5 min entwickelt sich ein Ramansignal bei  $1106\text{ cm}^{-1}$ , welches charakteristisch für Form I ist (Stufe 4).



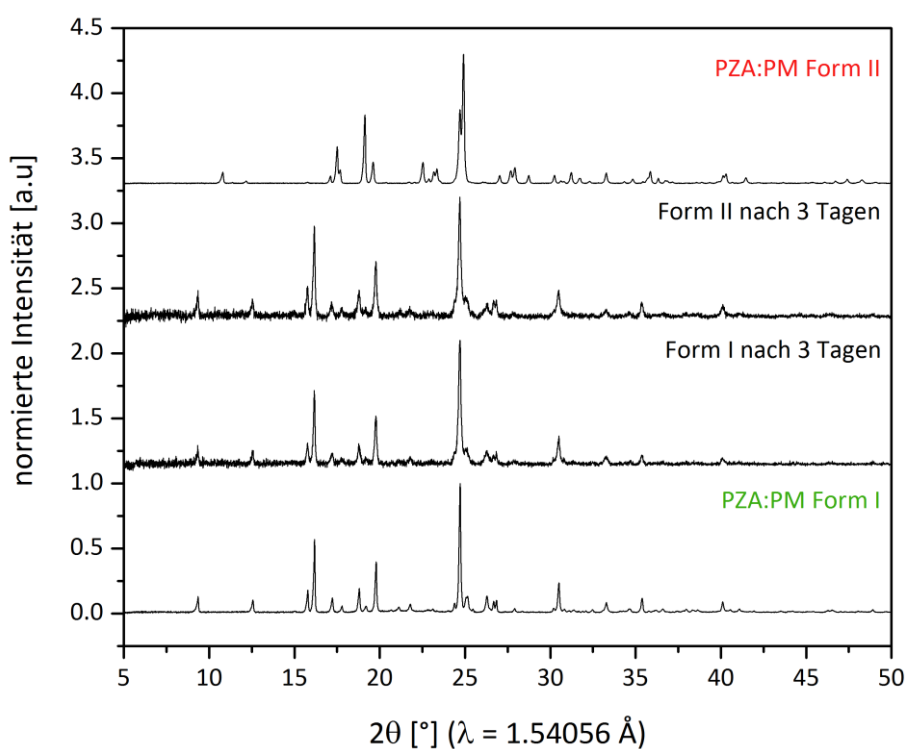
**Abbildung A.13:** Röntgenbeugungsintensitäten des Pyrazinamid:Picmelinsäure Form I Cokristalls unter Standardbedingungen als Funktion des Beugungswinkel  $2\theta$ . Die Gütefaktoren für das Profil  $R_p$  und das gewichtete Profil  $R_{wp}$  sind  $R_p = 3.35 \%$  und  $R_{wp} = 5.30 \%$ . Dargestellt sind das gemessene Pulverdiffraktogramm (Kreise), der beste Rietveld-Fit des Profils (rote Linie), die Differenz zwischen dem gemessenen und berechnetem Diffraktogramm (graue Linie) und die berechneten Reflexlagen (blaue Striche).



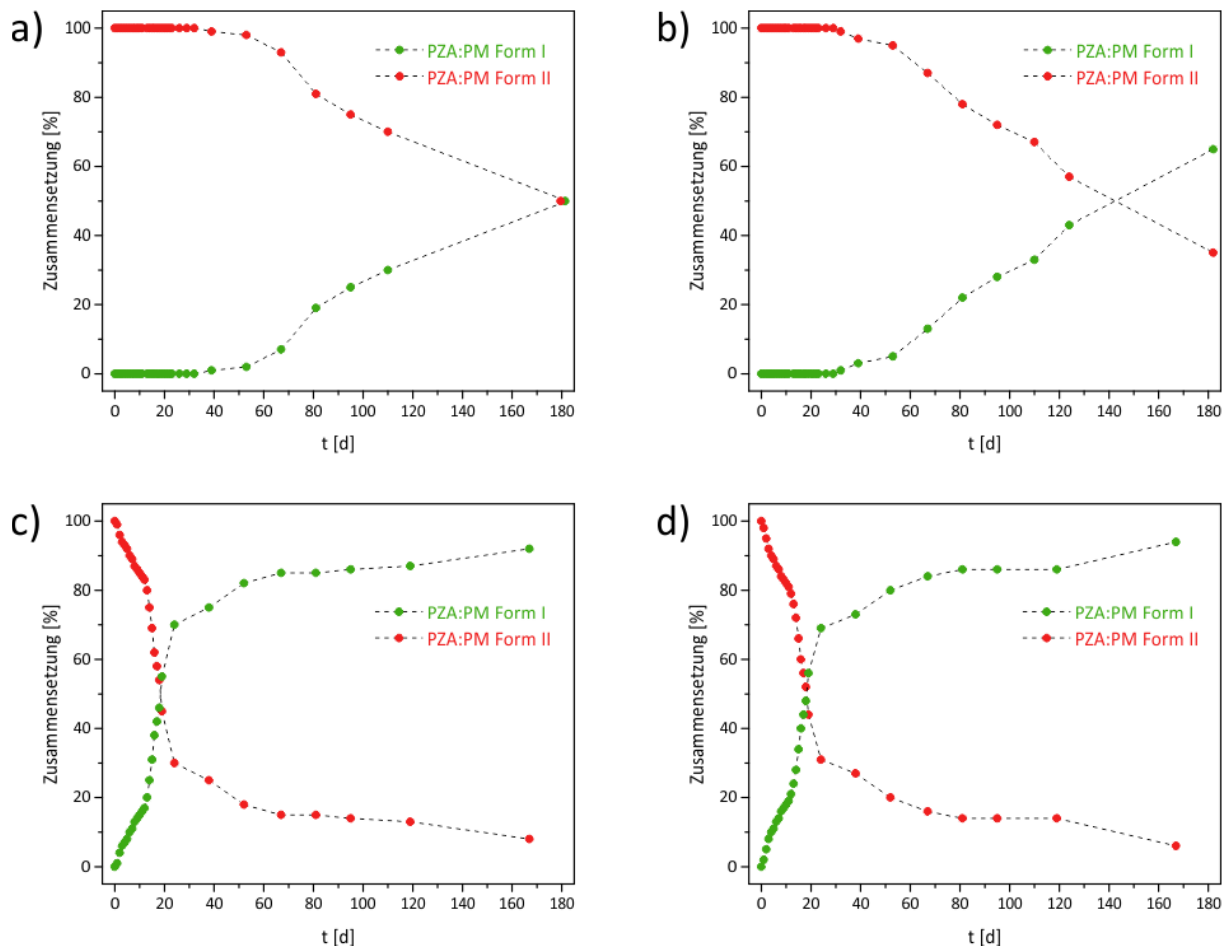
**Abbildung A.14:** Untergrundkorrigierte Ramanspektren der 1:1 Cokristalle PZA:PM Form I und II und der verwendeten Edukte Pyrazinamid (PZA) und Picmelinsäure (PM). Beschriftet sind ausgewählte Ramanbanden der Biegeschwingung des Aromaten um  $1000 \text{ cm}^{-1}$  und der C=O-Streckschwingungen um  $1640\text{-}1730 \text{ cm}^{-1}$ .



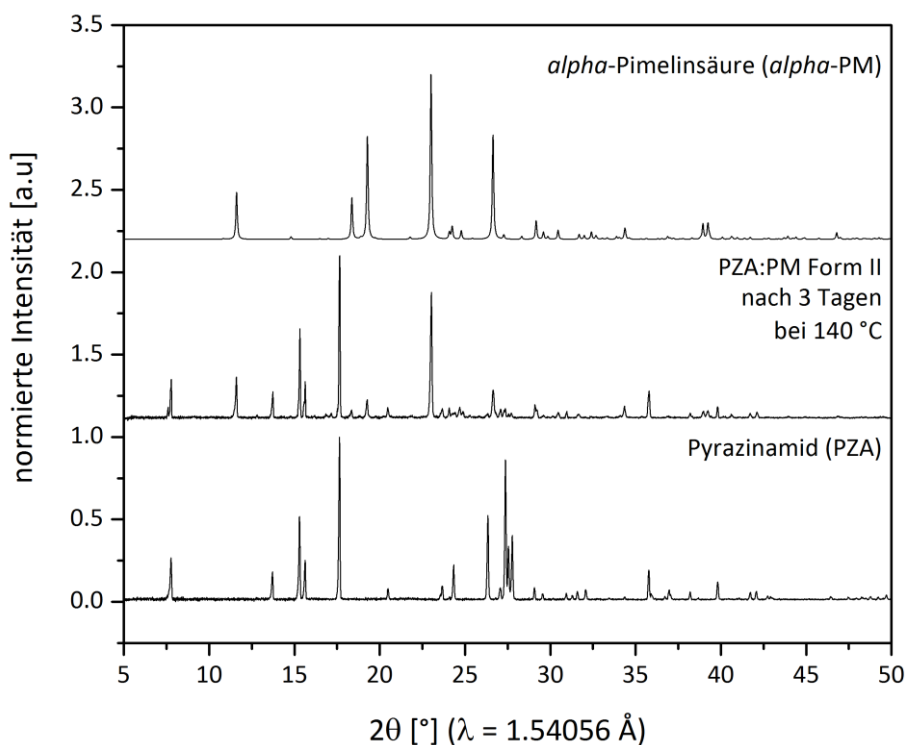
**Abbildung A.15:**  $^1\text{H}$ -Festkörper-NMR-Spektren der PZA:PM Cokristalle Form I und II im Vergleich zu den Edukten Pyrazinamid (PZA) und Pimelinsäure (PM).



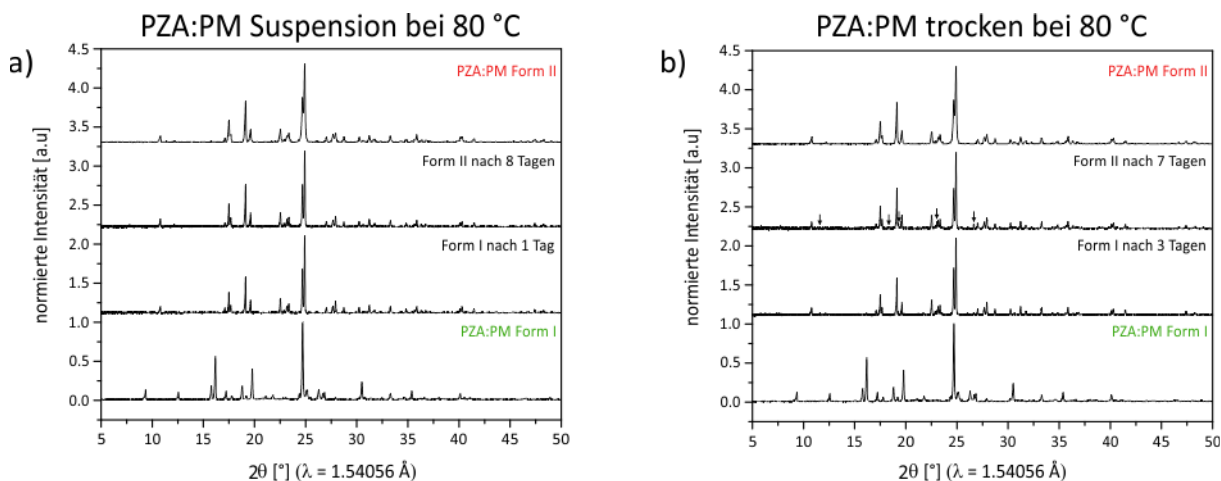
**Abbildung A.16:** Pulverdiffraktogramme für die Suspensionsversuche von PZA:PM Form I und II mit *n*-Oktan unter Standardbedingungen. PZA:PM Form I ist unter Standardbedingungen die thermodynamisch stabile Form, da ausgehend von Form I und Form II nach drei Tagen nur Reflexe von Form I in den Pulverdiffraktogrammen beobachtet werden können.



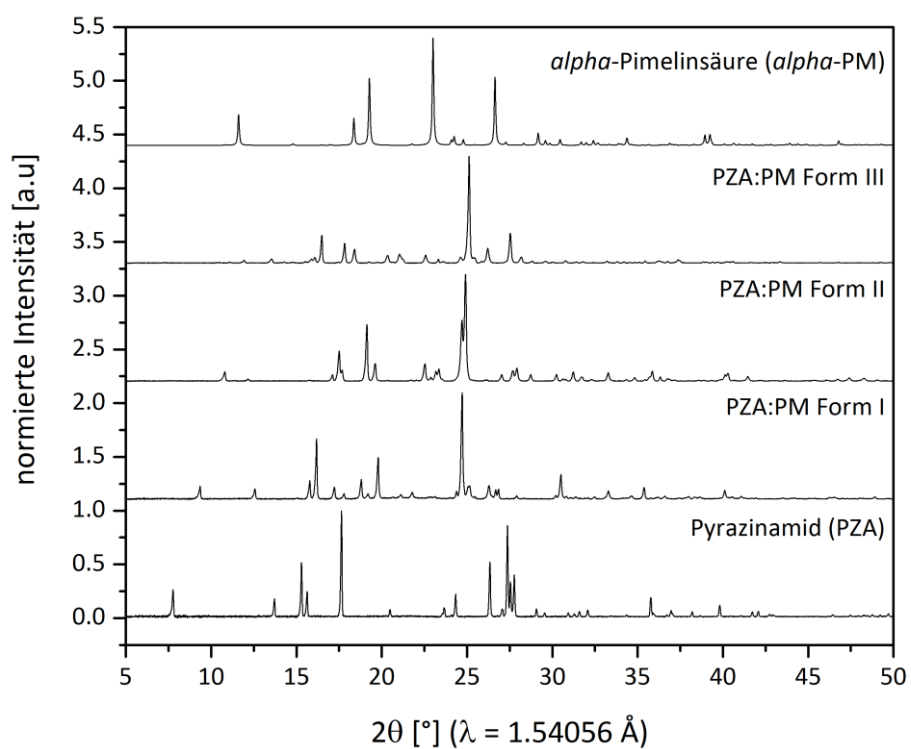
**Abbildung A.17:** Zeitliche Änderung der Phasenzusammensetzung für die Lagerung des PZA:PM Form II Cokristalls bei Raumtemperatur nach der Synthese im Stahlbecher bei a) 50 Hz für 120 min, b) 50 Hz für 20 min unter Zugabe von Hexan, c) 50 Hz für 120 min mit zwei 9 mm Stahlkugeln und d) 30 Hz für 120 min. Der Anteil von Form I (grüne Punkte) und Form II (rote Punkte) wurde durch eine Rietveld-Verfeinerung der gemessenen Pulverdiffraktogramme bestimmt. Für a) und b) beginnt die Umwandlung von Form II zu Form I nach circa einem Monat und verläuft dann stetig. Für c) und d) wird die Umwandlung zu Form I bereits nach einem Tag beobachtet. Diese verläuft zuerst sehr schnell, bis nach circa einem Monat die Geschwindigkeit der Umwandlung deutlich abnimmt. In beiden Fällen hat sich Form II nach circa sechs Monaten fast vollständig zu Form I im Festkörper umgewandelt. In vergleichbarer Zeit erfolgte für die Synthese im PMMA-Becher bei 50 Hz für 20 min nur eine Umwandlung zu Form I von 12 %.



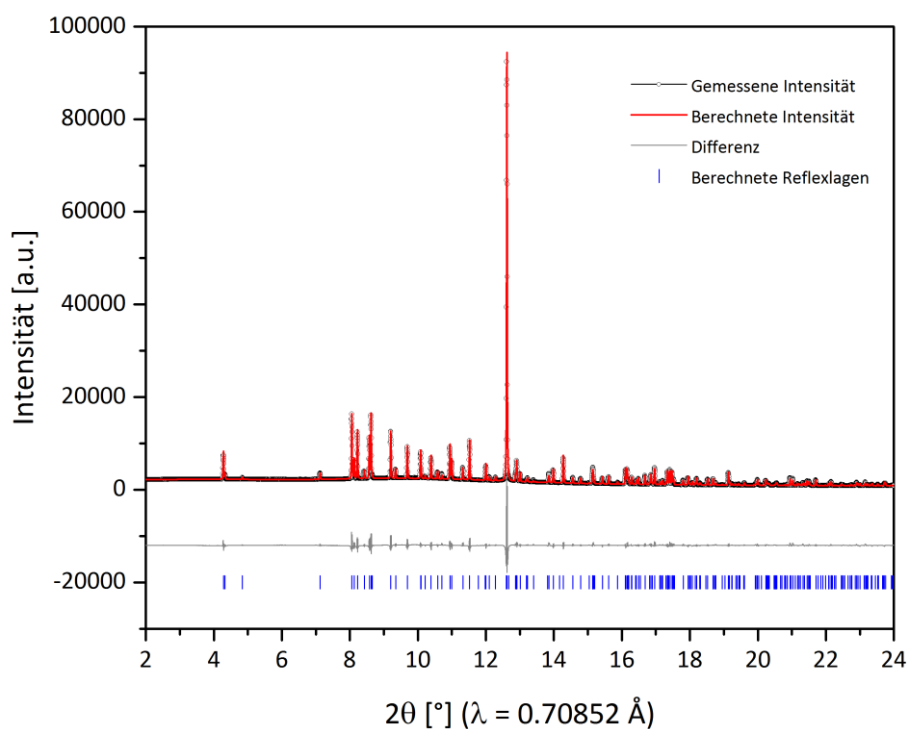
**Abbildung A.18:** Pulverdiffraktogramm des PZA:PM Form II Cokristalls nach dem Erhitzen des trockenen Feststoffs für drei Tage bei 140 °C in einem geschlossenen Glasvial. Der Cokristall zersetzt sich in die Ausgangsstoffe Pyrazinamid (PZA) und Pimelinsäure (PM), wobei letzteres bei dieser Temperatur in der metastabilen *alpha*-Form vorliegt



**Abbildung A.19:** Pulverdiffraktogramme für das Erhitzen von PZA:PM Form I und II bei 80 °C für den a) suspendierten Feststoff in *n*-Oktan und b) trockenen Feststoff. Bei 80 °C erfolgt die Umwandlung von Form I zu Form II in Gegenwart von *n*-Oktan nach einem und im trockenen Zustand nach drei Tagen. Form II bleibt stabil, wobei für den trockenen Feststoff nach sieben Tagen die beginnende Zersetzung des Cokristalls in die Edukte anhand der Reflexe von *alpha*-PM (Pfeile) zu beobachten ist.



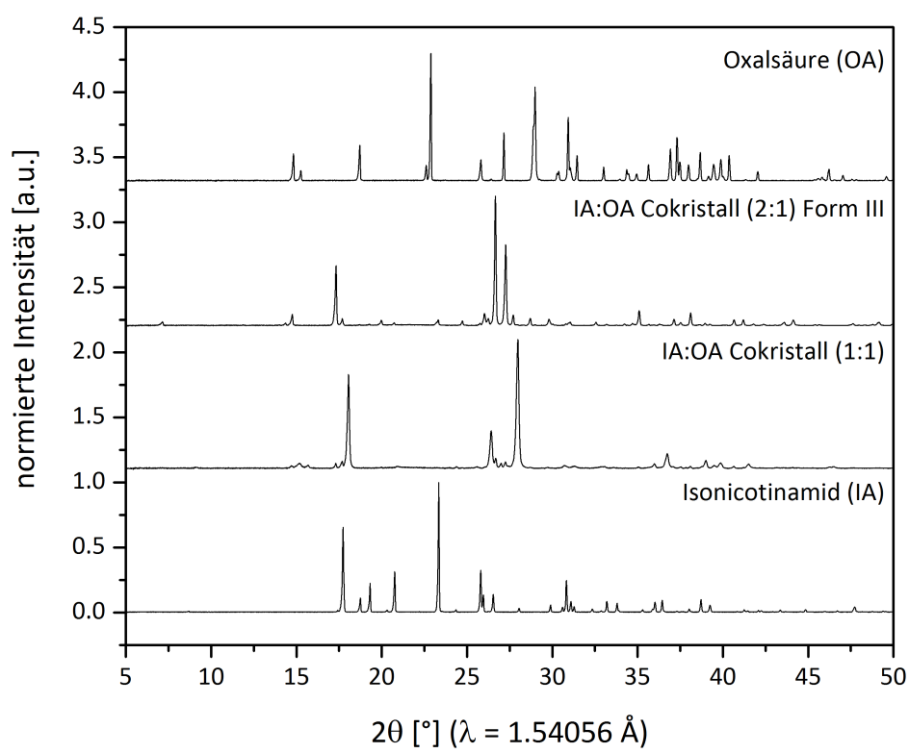
**Abbildung A.20:** Pulverdiffraktogramm des neuen PZA:PM Form III Cokristalls (1:1) im Vergleich zu den zuvor synthetisierten Polymorphen Form I und II und den verwendeten Edukten Pyrazinamid (PZA) und *alpha*-Pimelinsäure (*alpha*-PM).



**Abbildung A.21:** Röntgenbeugungsintensitäten des Nicotinamid:Malonsäure (1:1) Cokristalls unter Standardbedingungen als Funktion des Beugungswinkel  $2\theta$ . Die Gütefaktoren für das Profil  $R_p$  und das gewichtete Profil  $R_{wp}$  sind  $R_p = 3.14\%$  und  $R_{wp} = 5.66\%$ . Dargestellt sind das gemessene Pulverdiffraktogramm (Kreise), der beste Rietveld-Fit des Profils (rote Linie), die Differenz zwischen dem gemessenen und berechneten Diffraktogramm (graue Linie) und die berechneten Reflexlagen (blaue Striche).

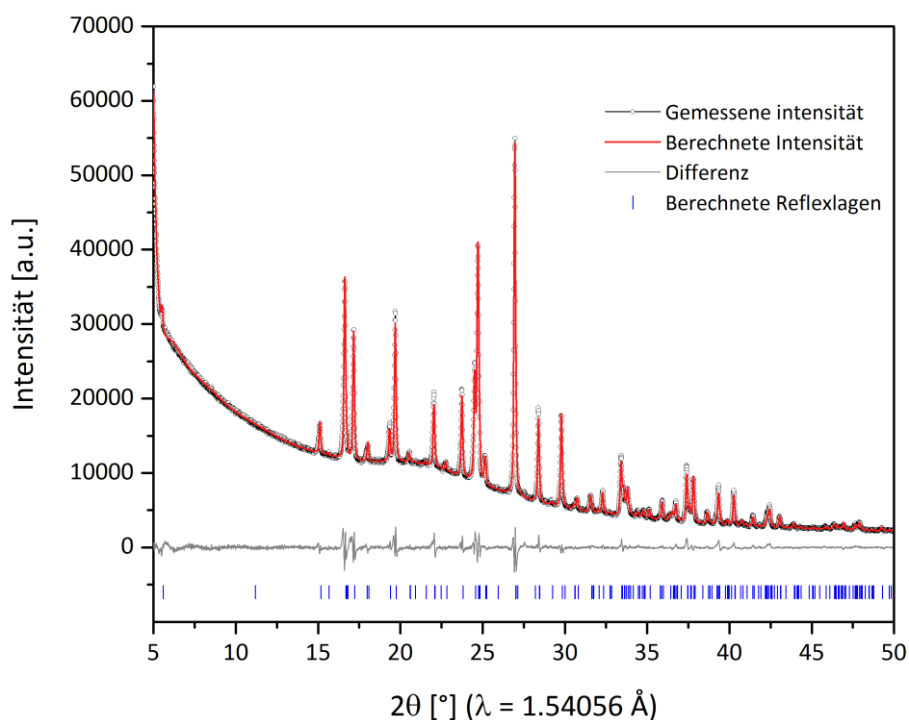
**Tabelle A.1:** Kristalldaten für den Nicotinamid:Malonsäure (1:1) Cokristall.

	NA:MA (1:1)
Summenformel	$(C_6H_6N_2O) \cdot (C_3H_4O_4)$
Molmasse $[g \cdot mol^{-1}]$	226.18
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$
$a$ [Å]	5.090(8)
$b$ [Å]	10.393(9)
$c$ [Å]	10.943(6)
$\alpha$ [°]	104.211(4)
$\beta$ [°]	68.668(2)
$\gamma$ [°]	76.103(2)
$Z$	2
$V$ [Å <sup>3</sup> ]	486.8(4)
$R_{wp}$	5.66
$R_{Bragg}$	2.82
GOF	2.01



**Abbildung A.22:** Röntgenpulverdiffraktogramme der IA:OA Cokristalle (1:1) und (2:1) Form III und der verwendeten Edukte Isonicotinamid (IA) und Oxalsäure (OA).

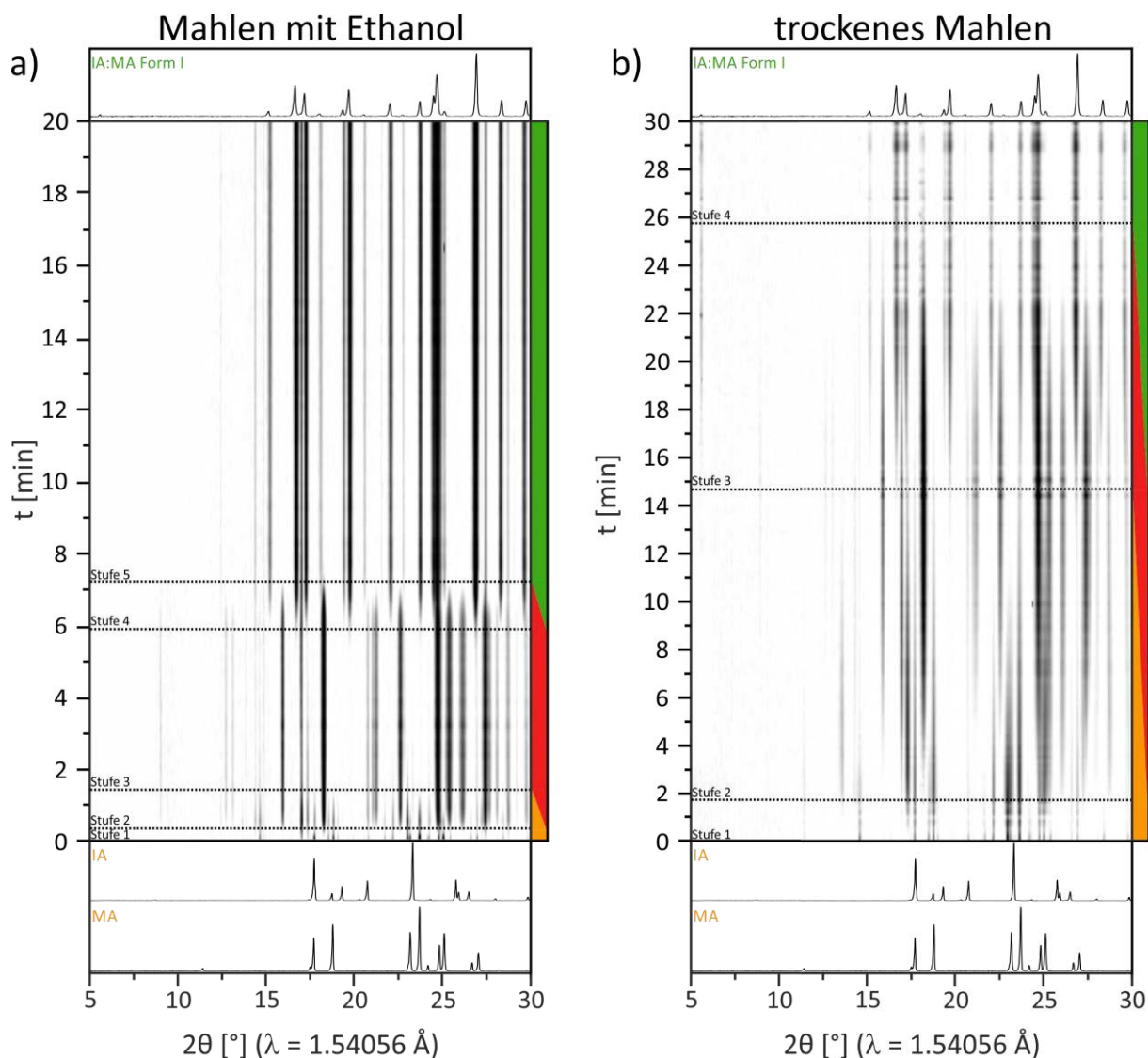




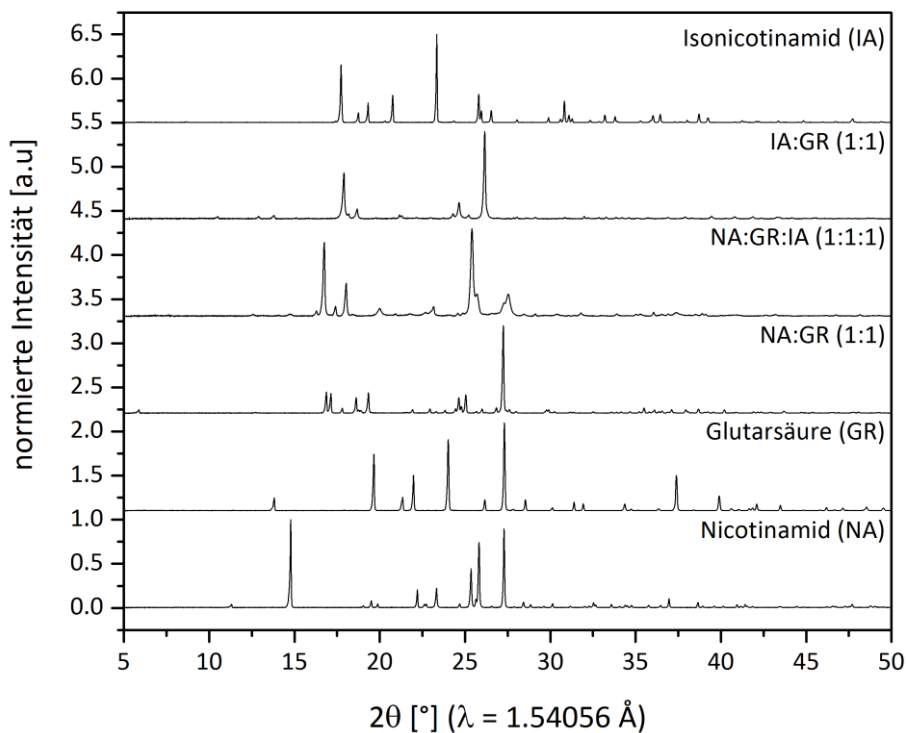
**Abbildung A.23:** Röntgenbeugungsintensitäten des Isonicotinamid:Malonsäure (1:1) Cokristalls unter Standardbedingungen als Funktion des Beugungswinkel  $2\theta$ . Die Gütefaktoren für das Profil  $R_p$  und das gewichtete Profil  $R_{wp}$  sind  $R_p = 1.82 \%$  und  $R_{wp} = 2.88 \%$ . Dargestellt sind das gemessene Pulverdiffraktogramm (Kreise), der beste Rietveld-Fit des Profils (rote Linie), die Differenz zwischen dem gemessenen und berechneten Diffraktogramm (graue Linie) und die berechneten Reflexlagen (blaue Striche).

**Tabelle A.2:** Kristalldaten für den Isonicotinamid:Malonsäure (1:1) Cokristall.

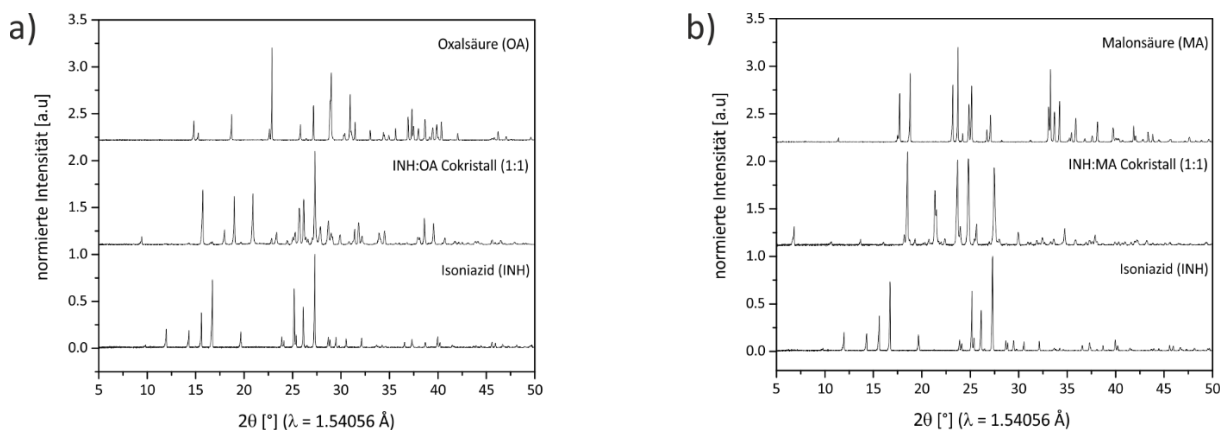
	IA:MA (1:1)
Summenformel	$(C_6H_6N_2O) \cdot (C_3H_4O_4)$
Molmasse $[g \cdot mol^{-1}]$	226.18
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$
$a$ [Å]	15.964(8)
$b$ [Å]	5.960(5)
$c$ [Å]	5.398(0)
$\alpha$ [°]	79.48(8)
$\beta$ [°]	95.68(4)
$\gamma$ [°]	96.47(9)
$Z$	2
$V$ [Å <sup>3</sup> ]	500.20(3)
$R_{wp}$	2.88
$R_{Bragg}$	1.80
GOF	2.70



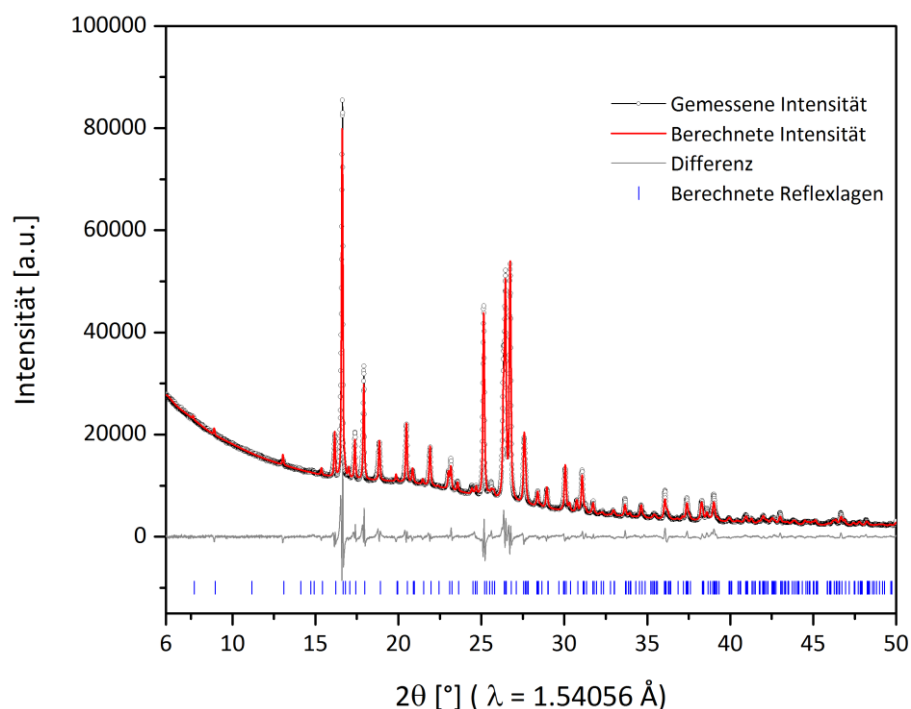
**Abbildung A.24:** Zeitlicher Verlauf der in situ XRD-Messungen für das a) lösungsvermittelte Mahlen mit Ethanol und b) trockene Vermahlen von Isonicotinamid und Malonsäure (1:1) mit zwei 8 mm Stahlkugeln bei 30 Hz im Stahlbecher. Die Messungen wurden an der MS Beamline X04SA (PSI, Schweiz) durchgeführt.<sup>281</sup> Die Reaktionen verlaufen von den Edukten (orange) über ein unbekanntes Intermediat (rot) zum thermodynamischen stabileren Cokristall IA:MA Form I (grün). Für den trockenen Mahlprozess wird zu keinem Zeitpunkt das reine Vorliegen des Intermediates beobachtet, sondern nur ein Gemisch mit Edukten oder dem Form I Cokristall.



**Abbildung A.25:** Röntgenpulverdiffraktogramme der binären Cokristalle NA:GR (1:1) und IA:GR (1:1), des neuen ternären Cokristalls NA:GR:IA (1:1:1) und der verwendeten Edukte Nicotinamid (NA), Glutarsäure (GR) und Isonicotinamid (IA).



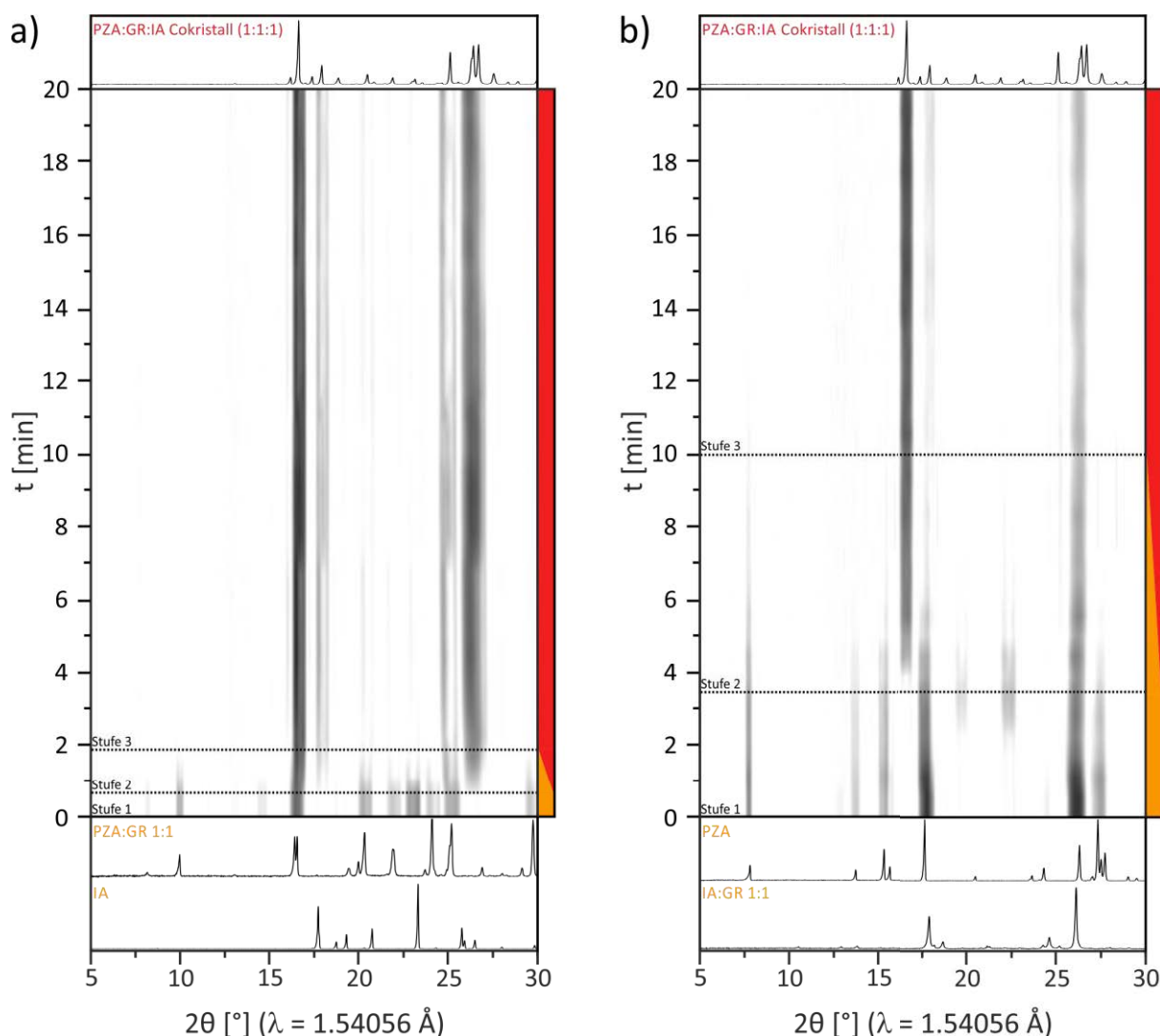
**Abbildung A.26:** Röntgenpulverdiffraktogramme des a) Isoniazid:Oxalsäure (1:1) Cokristalls und b) Isoniazid:Malonsäure (1:1) Cokristalls und der jeweilig verwendeten Edukte Isoniazid (INH), Oxalsäure (OA) und Malonsäure (MA).



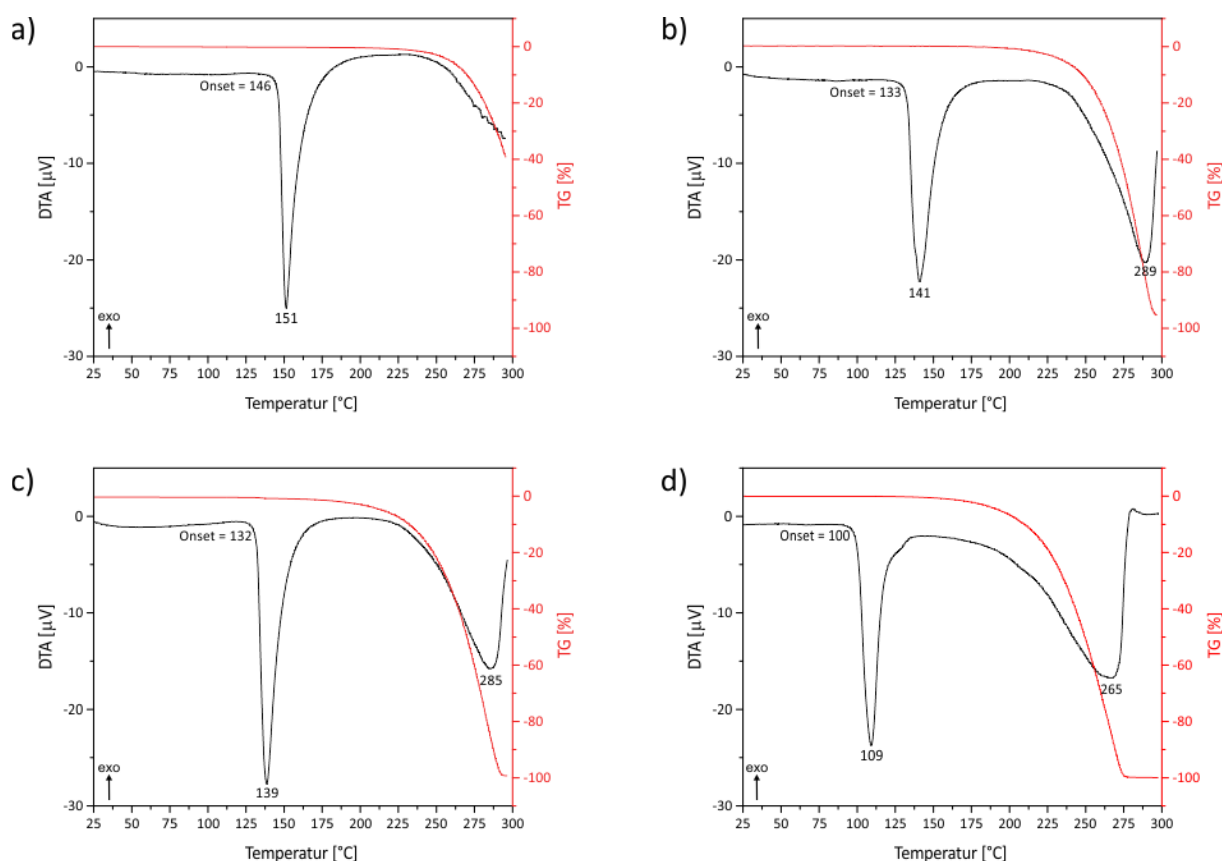
**Abbildung A.27:** Röntgenbeugungsintensitäten des Pyrazinamid:Glutarsäure:Isonicotinamid (1:1:1) Cokristalls unter Standardbedingungen als Funktion des Beugungswinkel  $2\theta$ . Die Gütefaktoren für das Profil  $R_p$  und das gewichtete Profil  $R_{wp}$  sind  $R_p = 2.91\%$  und  $R_{wp} = 5.03\%$ . Dargestellt sind das gemessene Pulverdiffraktogramm (Kreise), der beste Rietveld-Fit des Profils (rote Linie), die Differenz zwischen dem gemessenen und berechneten Diffraktogramm (graue Linie) und die berechneten Reflexlagen (blaue Striche).

**Tabelle A.3:** Kristalldaten für den Pyrazinamid:Glutarsäure:Isonicotinamid (1:1:1) Cokristall.

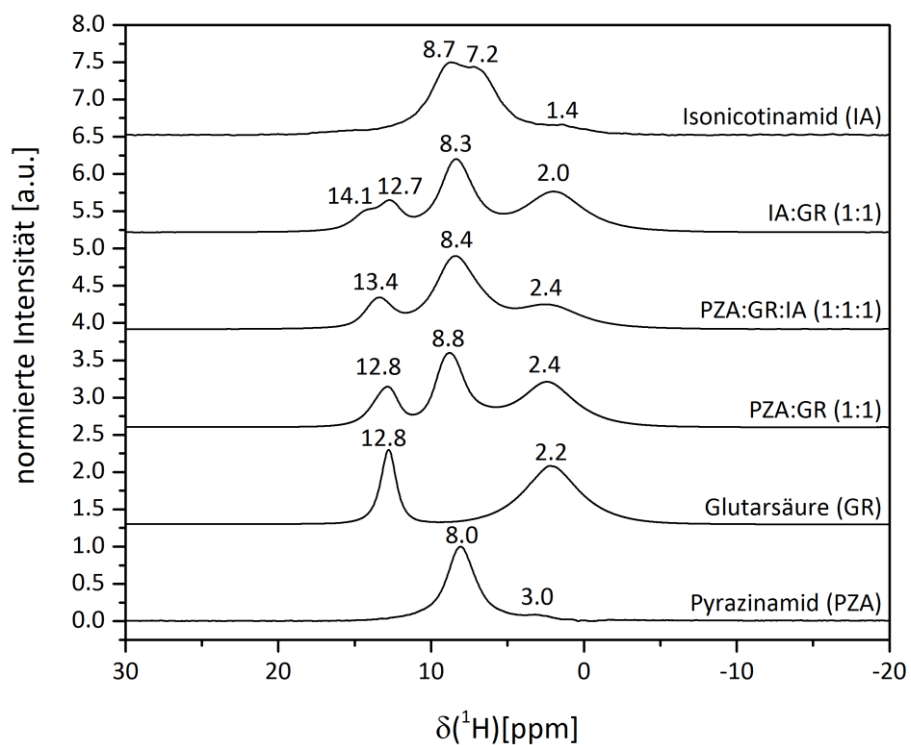
	PZA:GR:IA 1:1:1
Summenformel	$(C_5H_5N_3O) \cdot (C_5H_8O_4) \cdot (C_6H_6N_2O)$
Molmasse $[g \cdot mol^{-1}]$	377.35
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	$P2_12_12_1$
$a$ [Å]	22.96(3)
$b$ [Å]	10.920(4)
$c$ [Å]	7.062(2)
$\alpha$ [°]	90
$\beta$ [°]	90
$\gamma$ [°]	90
$Z$	4
$V$ [Å <sup>3</sup> ]	1771.(0)
$R_{wp}$	5.03
$R_{Bragg}$	3.11
GOF	4.59



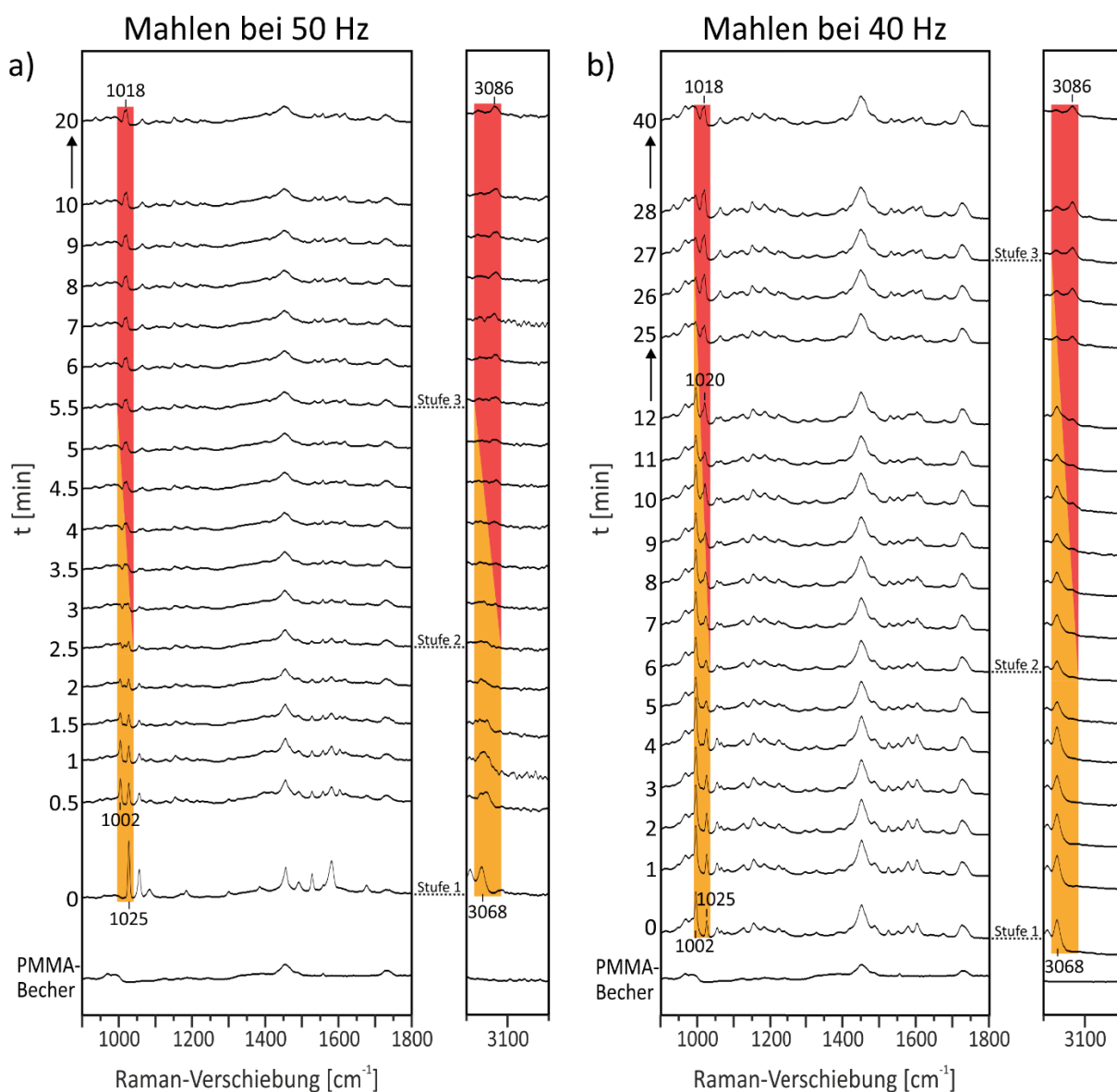
**Abbildung A.28:** Zeitlicher Verlauf der in situ XRD-Messungen für das trockene Vermahlen von a) Isonicotinamid und dem Pyrazinamid:Glutarsäure (1:1) Cokristall und b) Pyrazinamid und dem Isonicotinamid:Glutarsäure (1:1) Cokristall) in einem Verhältnis von (1:1) bei 50 Hz. Die Reaktionen verlaufen direkt von den Edukten (orange) zum ternären Cokristall Pyrazinamid:Glutarsäure:Isonicotinamid (1:1:1) (rot). Für b) werden nach circa 3 min zwei Reflexe bei  $2\theta = 19.7^\circ$  und  $22.3^\circ$  beobachtet, die nicht eindeutig zugeordnet werden können. Es könnte sich dabei entweder um eine unbekannte Phase oder um Glutarsäure, die aus dem IA:GR freigesetzt wird, handeln.



**Abbildung A.29:** DTA-TG-Messungen der Cokristalle von Isonicotinamid:Glutarsäure a) 2:1 und b) 1:1, c) Pyrazinamid:Glutarsäure:Isonicotinamid (1:1:1) und d) Pyrazinamid:Glutarsäure (1:1). Das erste endotherme DTA-Signal (schwarz) bei a) 146 °C, b) 133 °C, c) 132 °C und d) 100 °C entspricht dem Schmelzen der Cokristalle. Danach findet die Zersetzung bei b) 289 °C, c) 285 °C und d) 265 °C statt, zu erkennen an dem entsprechenden Massenverlust in der thermogravimetrischen Kurve (rot). Die Einwaagen betrugen für a) 13.35 mg, b) 13.67 mg, c) 14.2 und d) 10.34 mg.

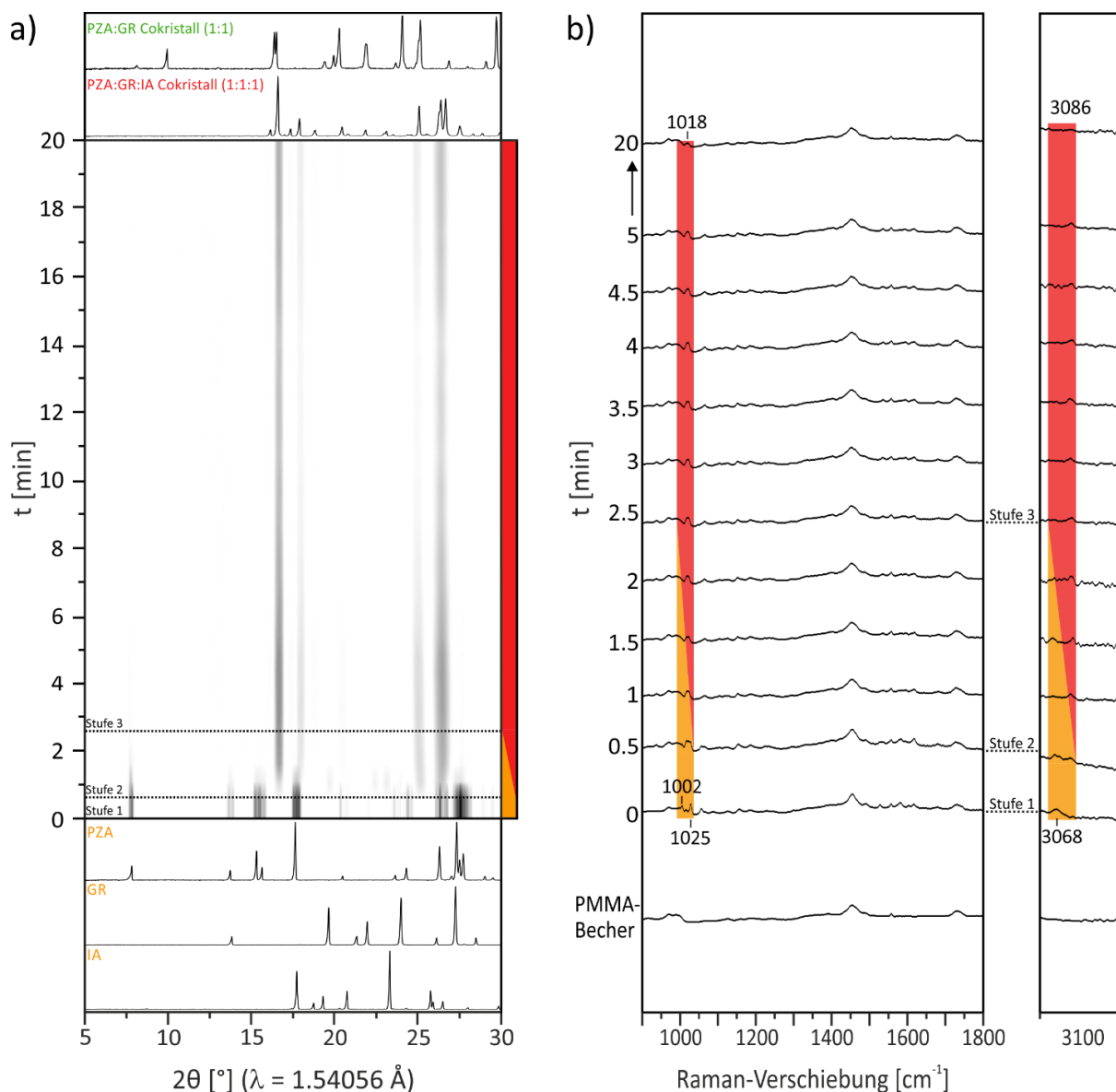


**Abbildung A.30:**  $^1\text{H}$ -Festkörper-NMR-Spektren der binären Cokristalle PZA:GR (1:1) und IA:GR (1:1), des neuen ternären Cokristalls PZA:GR:IA (1:1:1) und der verwendeten Edukte Pyrazinamid (PZA), Isonicotinamid (IA) und Glutarsäure (GR).

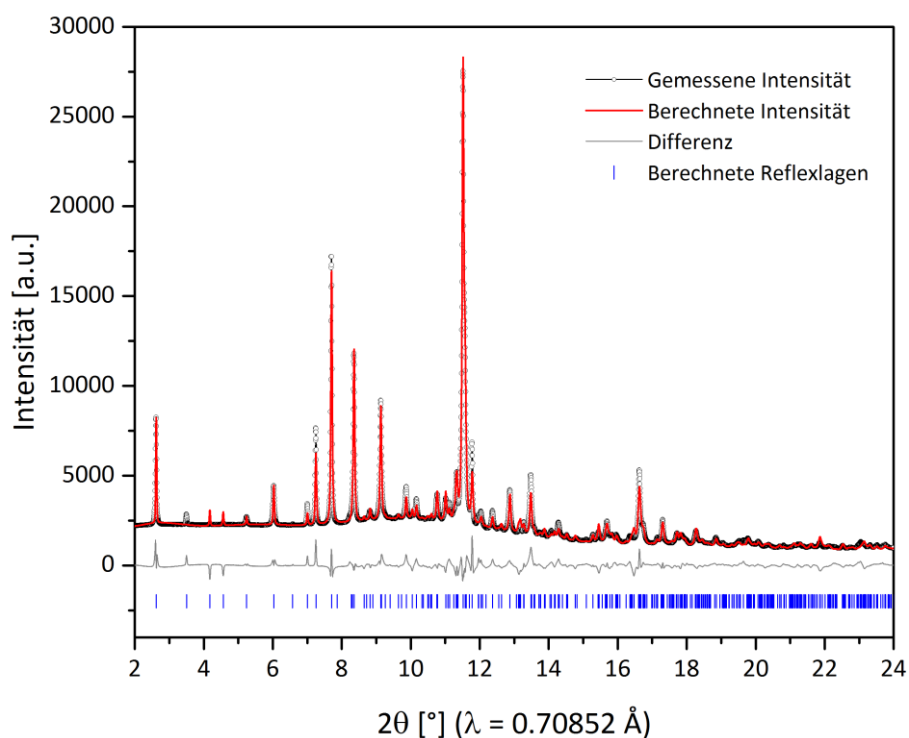


**Abbildung A.31:** Zeitlicher Verlauf der in situ Raman-Messungen für das trockene Vermahlen von Pyrazinamid, Glutarsäure und Isonicotinamid (1:1:1) bei a) 50 Hz und b) 40 Hz. Die Reaktion bei 50 Hz verläuft direkt von den Edukten (orange) zum ternären Cokristall PZA:GR:IA (1:1:1) (rot). In den Ramanspektren kann die Umsetzung anhand der Abnahme der IA-Bande bei 1002  $\text{cm}^{-1}$  verfolgt werden. Die Ramanbanden von PZA bei 1025  $\text{cm}^{-1}$  (C=N-C-Biegeschwingung) und 3068  $\text{cm}^{-1}$  (C-H-Streckschwingung) verschieben sich zu 1018  $\text{cm}^{-1}$  und 3086  $\text{cm}^{-1}$  im Cokristall, der nach 5.5 min rein erhalten wird. Bei einer Mahlfrequenz von 40 Hz liegt der ternäre Cokristall erst nach 27 min rein vor. Die Bildung des PZA:GR:IA Cokristalls kann, in Übereinstimmung mit den XRD-Messungen, nach 6 min anhand des Ramansignals bei 3086  $\text{cm}^{-1}$  beobachtet werden (Stufe 2). Die intermediäre Bildung des PZA:GR (1:1) Cokristalls lässt sich nicht eindeutig mithilfe der Ramanspektren nachweisen, die Verschiebung bei 1020  $\text{cm}^{-1}$  stimmt jedoch mit der des binären Cokristalls überein.





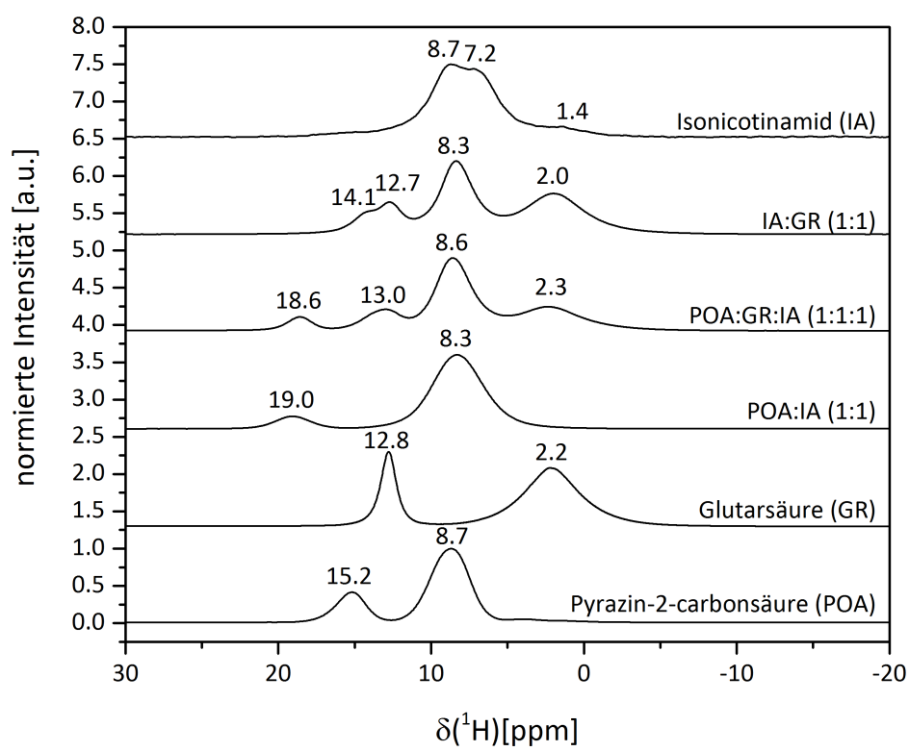
**Abbildung A.32:** Zeitlicher Verlauf der in situ a) XRD- und b) Raman-Messungen für das lösungsvermittelte Vermahlen mit Ethanol von Pyrazinamid, Glutarsäure und Isonicotinamid (1:1:1) bei 50 Hz. Die Reaktion verläuft direkt von den Edukten (orange) zum ternären Cokristall PZA:GR:IA (1:1:1) (rot). In den Ramanspektren kann die Umsetzung anhand der Abnahme der IA-Bande bei  $1002 \text{ cm}^{-1}$  verfolgt werden. Nach 30 s findet eine Verschiebung der Ramanbanden von PZA bei  $1025 \text{ cm}^{-1}$  (C=N-C-Biegeschwingung) und  $3068 \text{ cm}^{-1}$  (C-H-Streckschwingung) zu  $1018 \text{ cm}^{-1}$  und  $3086 \text{ cm}^{-1}$  im Cokristall statt, der nach 2.5 min rein erhalten wird.



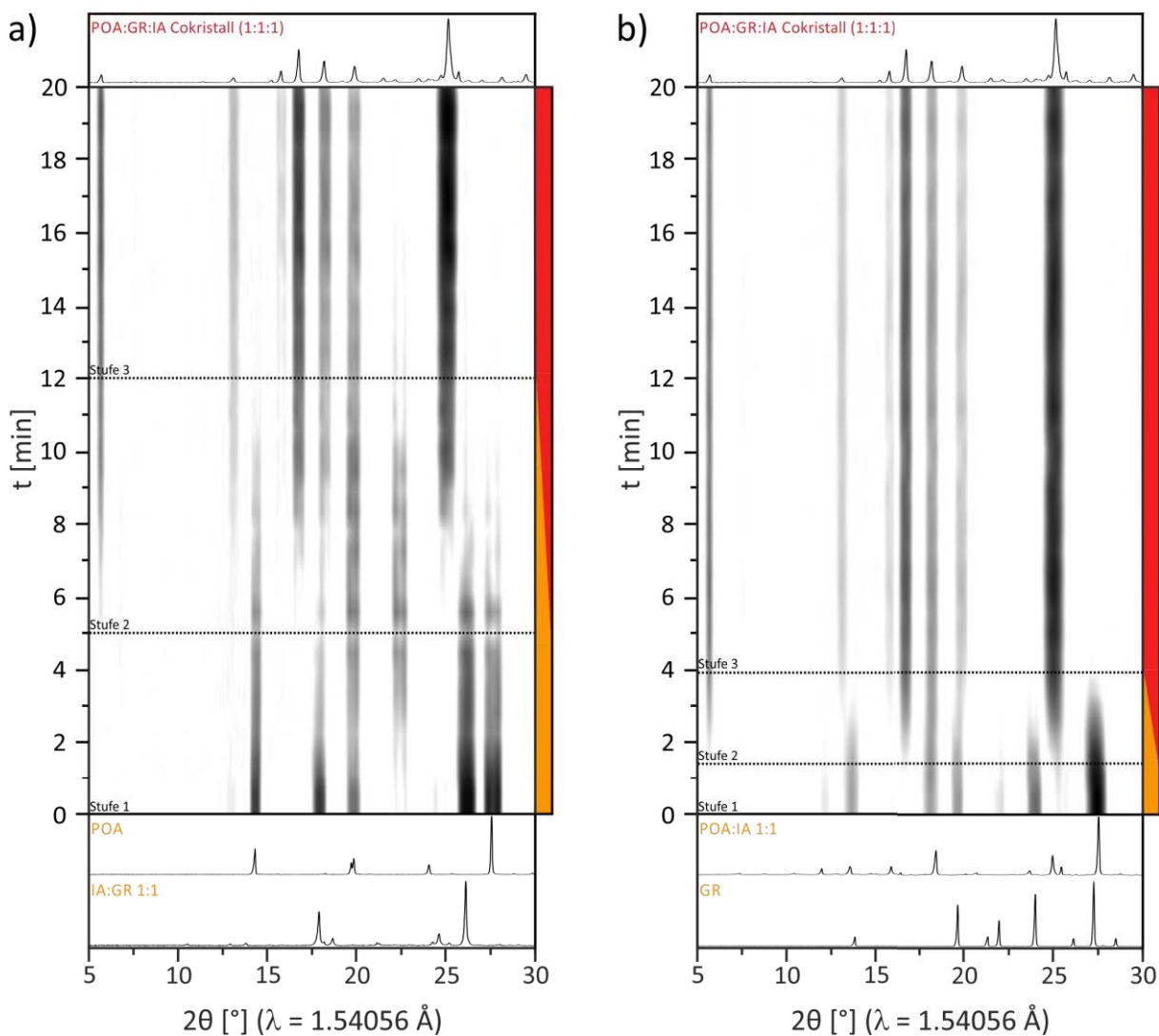
**Abbildung A.33:** Röntgenbeugungsintensitäten des Pyrazin-2-carbonsäure:Glutarsäure:Isonicotinamid (1:1:1) Cokristalls unter Standardbedingungen als Funktion des Beugungswinkel  $2\theta$ . Die Gütefaktoren für das Profil  $R_p$  und das gewichtete Profil  $R_{wp}$  sind  $R_p = 3.31 \%$  und  $R_{wp} = 5.26 \%$ . Dargestellt sind das gemessene Pulverdiffraktogramm (Kreise), der beste Rietveld-Fit des Profils (rote Linie), die Differenz zwischen dem gemessenen und berechneten Diffraktogramm (graue Linie) und die berechneten Reflexlagen (blaue Striche).

**Tabelle A.4:** Kristalldaten für den Pyrazin-2-carbonsäure:Glutarsäure:Isonicotinamid (1:1:1) Cokristall.

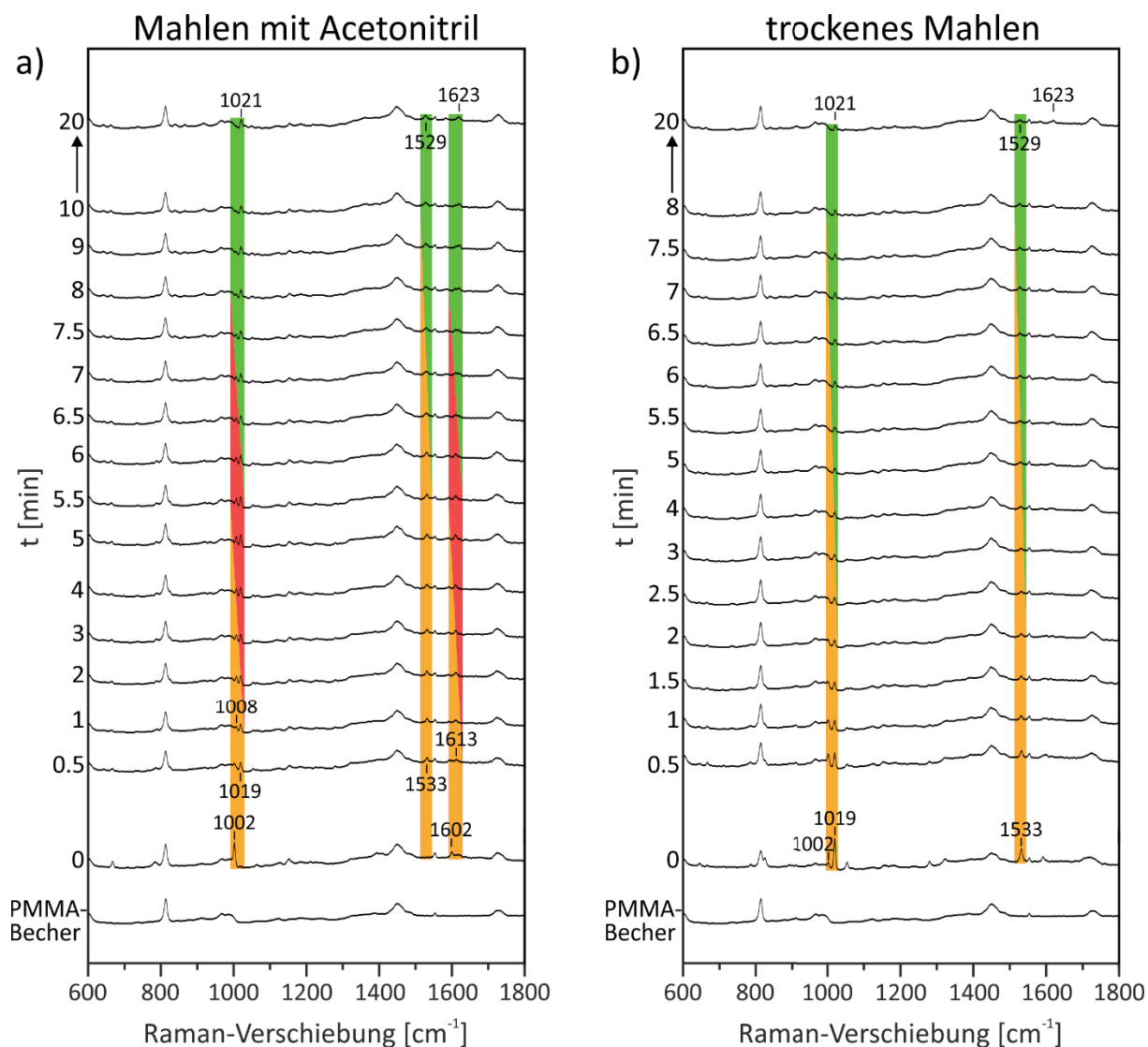
	POA:GR:IA 1:1:1
Summenformel	$(C_5H_4N_2O_2) \cdot (C_5H_8O_4) \cdot (C_6H_6N_2O)$
Molmasse $[g \cdot mol^{-1}]$	378.33
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	$P\bar{1}$
a [Å]	4.915(0)
b [Å]	11.662(1)
c [Å]	15.563(9)
$\alpha$ [°]	95.25(2)
$\beta$ [°]	90.61(0)
$\gamma$ [°]	92.85(3)
Z	2
V [Å <sup>3</sup> ]	887.18(2)
$R_{wp}$	5.26
$R_{Bragg}$	3.44
GOF	1.89



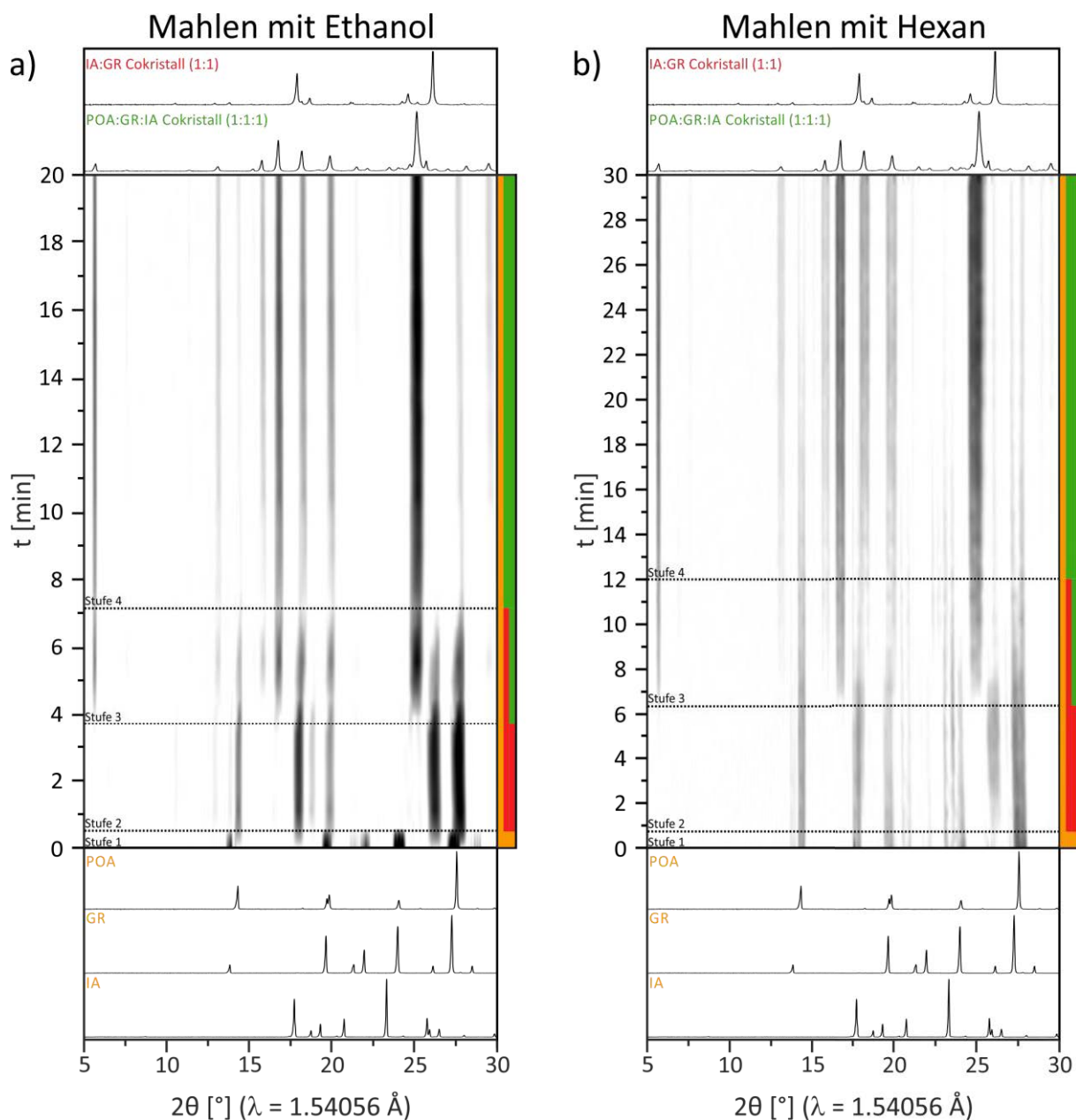
**Abbildung A.34:**  $^1\text{H}$ -Festkörper-NMR-Spektren der binären Verbindungen POA:IA (1:1) und IA:GR (1:1), des neuen ternären Cokristalls POA:GR:IA (1:1:1) und der verwendete Edukte Pyrazin-2-carbonsäure (POA), Isonicotinamid (IA) und Glutarsäure (GR).



**Abbildung A.35:** Zeitlicher Verlauf der in situ XRD-Messungen für das trockene Vermahlen von a) Pyrazin-2-carbonsäure und dem Isonicotinamid:Glutarsäure (1:1) Cokristall und b) Glutarsäure und dem Pyrazin-2-carbonsäure:Isonicotinamid (1:1) Komplex in einem Verhältnis von (1:1) bei 50 Hz. Die Reaktionen verlaufen direkt von den Edukten (orange) zum ternären Cokristall Pyrazin-2-carbonsäure:Glutarsäure:Isonicotinamid (1:1:1) (rot). Für a) wird nach circa 1 min ein Reflex bei  $2\theta = 22.3^\circ$  beobachtet, der nicht eindeutig zugeordnet werden kann.



**Abbildung A.36:** Zeitlicher Verlauf der in situ Raman-Messungen für das a) lösungsvermittelte Vermahlen mit Acetonitril und b) trockene Vermahlen von Pyrazin-2-carbonsäure, Glutarsäure und Isonicotinamid (1:1:1) bei 50 Hz. Unter LAG-Bedingungen wird in den ersten 30 s der IA:GR (1:1) Cokristall (rot) gebildet. Dieser wandelt sich mit POA in den thermodynamisch stabileren Cokristall POA:GR:IA (1:1:1) (grün) um, der nach 10 min rein erhalten wird. In den Ramanspektren kann die Umsetzung anhand der Abnahme und Verschiebung der IA-Bande von  $1002\text{ cm}^{-1}$  zu  $1008\text{ cm}^{-1}$  im IA:GR (1:1) Cokristall und dann zu  $1021\text{ cm}^{-1}$  im ternären Cokristall verfolgt werden. Gleichzeitig verschiebt sich innerhalb von 8 min auch die Bande der Ringstretschwingung von IA bei  $1602\text{ cm}^{-1}$  zu  $1613\text{ cm}^{-1}$  in IA:GR (1:1) und schließlich zu  $1623\text{ cm}^{-1}$  im POA:GR:IA (1:1:1) Cokristall. Die Umsetzung von POA wird durch die Raman-Verschiebung von  $1019\text{ cm}^{-1}$  zu  $1021\text{ cm}^{-1}$  bzw.  $1533\text{ cm}^{-1}$  zu  $1529\text{ cm}^{-1}$  im ternären Cokristall deutlich. Ohne die Zugabe von Lösungsmittel erfolgt die Bildung des POA:GR:IA Cokristalls innerhalb von 8 min direkt aus den Edukten (orange). Die Ramanbanden des IA:GR (1:1) Cokristalls bei  $1008\text{ cm}^{-1}$  und  $1613\text{ cm}^{-1}$  werden nicht beobachtet.



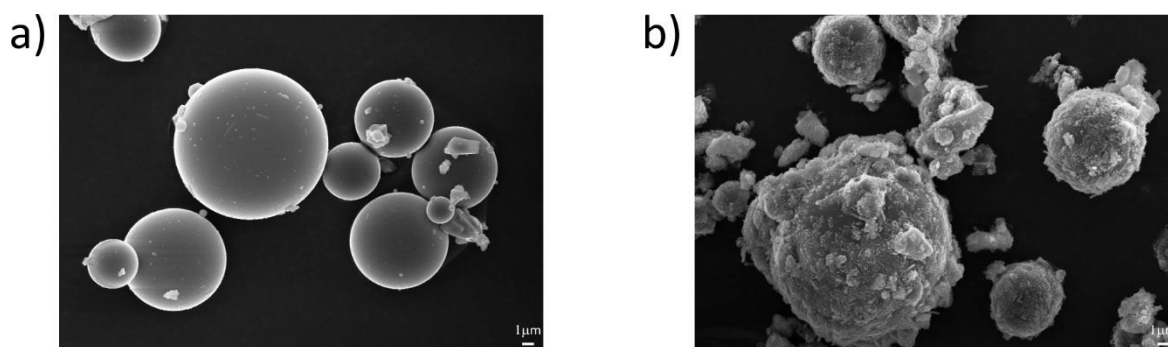
**Abbildung A.37:** Zeitlicher Verlauf der in situ XRD-Messungen für das lösungsvermittelte Vermahlen von Pyrazin-2-carbonsäure, Glutarsäure und Isonicotinamid (1:1:1) mit a) Ethanol und b) Hexan. In beiden Fällen wird nach 30 s zuerst der IA:GR (1:1) Cokristall (rot) gebildet (Stufe 2). Dieser wandelt sich mit POA in den thermodynamisch stabileren Cokristall POA:GR:IA (1:1:1) (grün) um (Stufe 3). Die Umsetzung mit Hexan verläuft langsamer als mit Ethanol, wobei für beide Reaktionen in den Diffraktogrammen bis zum Ende minimal POA (orange) anhand der Reflexe bei  $2\theta = 14.3^\circ$  und  $27.6^\circ$  beobachtet wird.

**Tabelle A.5:** Einwaagen und die entsprechenden Massenverhältnisse von Kugel zu Reaktand (BRR) für die Reaktion von Theophyllin und Benzoessäure in molarem Verhältnis von 1:1 ohne SiO<sub>2</sub>.

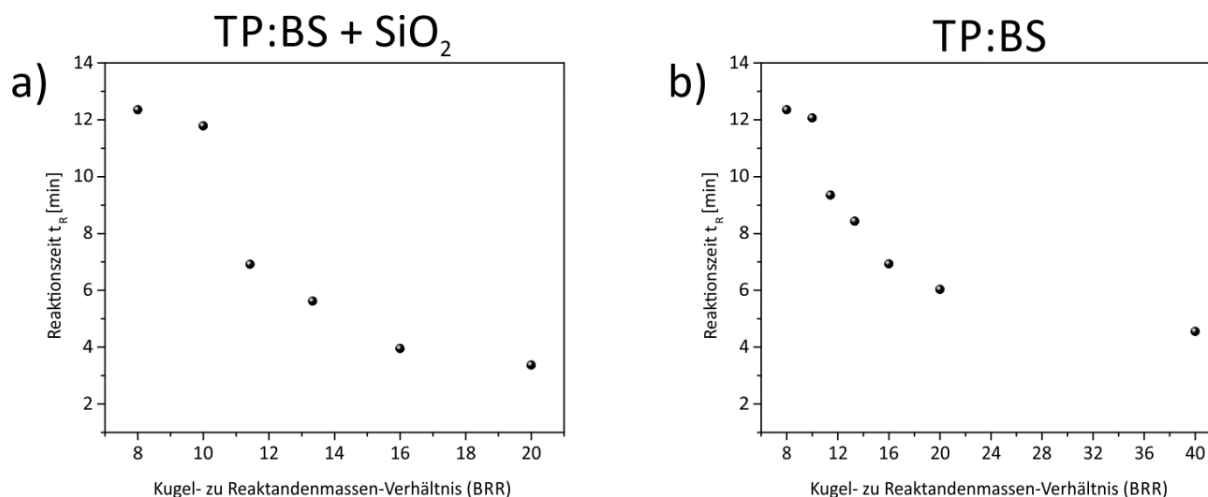
Gesamtmasse [mg]	Masse von Theophyllin [mg]	Masse von Benzoessäure [mg]	Kugel- zu Reaktandenmassen-Verhältnis (BRR)
400	238	162	20
500	298	202	16
600	358	242	13.3
700	417	283	11.4
800	477	323	10
1000	596	404	8

**Tabelle A.6:** Einwaagen und die entsprechenden Massenverhältnisse von Kugel zu Reaktand (BRR) für die Reaktion von Theophyllin und Benzoessäure in molarem Verhältnis von 1:1 mit SiO<sub>2</sub>.

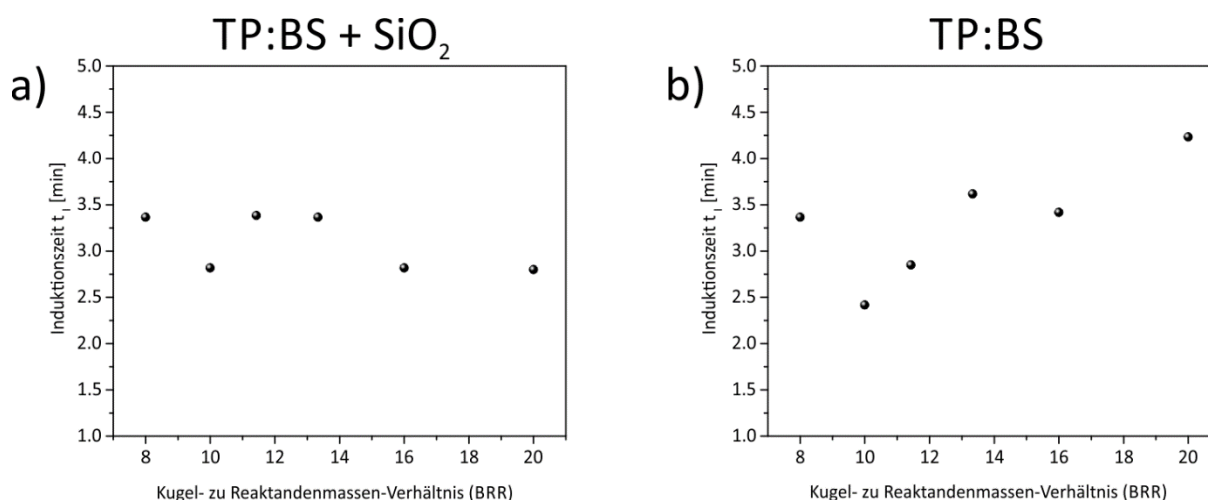
Gesamtmasse [mg]	Masse von Theophyllin [mg]	Masse von Benzoessäure [mg]	Masse von SiO <sub>2</sub> [mg]	Kugel- zu Reaktandenmassen-Verhältnis (BRR)
1000	238	162	600	20
1000	298	202	500	16
1000	358	242	400	13.3
1000	417	283	300	11.4
1000	477	323	200	10
1000	596	404	0	8



**Abbildung A.38:** REM-Aufnahmen der 9-13 µm großen, hohlen, sphärischen SiO<sub>2</sub> Partikel a) vor und b) nach 20 min vermahlen mit Theophyllin und Benzoessäure im Verhältnis von 1:1 (40 wt %) zum TP:BS Cokristall.

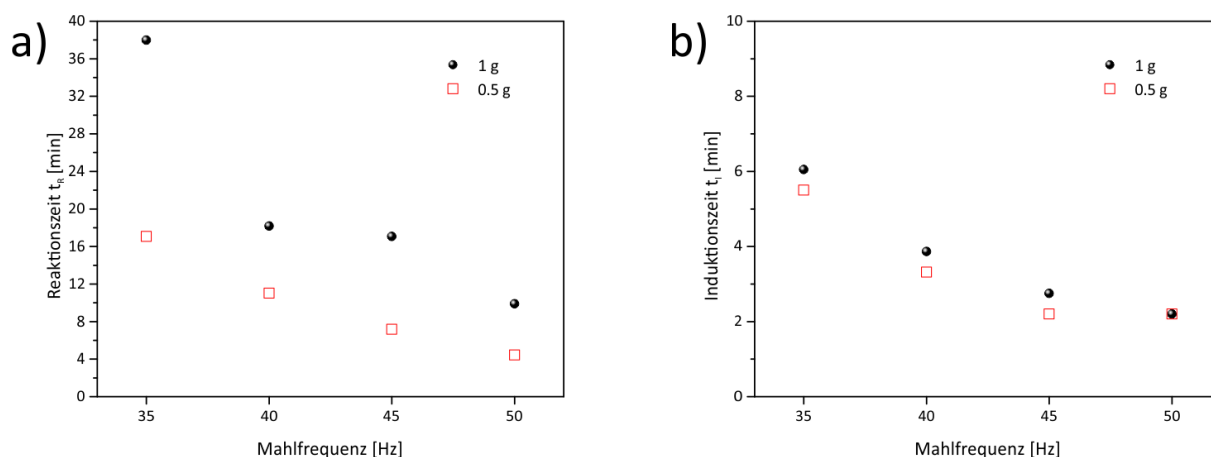


**Abbildung A.39:** Wiederholungsmessungen zur Bestimmung der Reaktionszeiten für die Cokristallbildung von TP:BS (1:1) unter trockenen Vermahlen bei 50 Hz als Funktion des Kugel- zu Reaktandenmassen-Verhältnisses (BRR). a) Reaktionsansatz von TP und BS (1:1) mit Gewichtsanteilen von 40-100 wt%, die Gesamtmasse wurde durch Zugabe von SiO<sub>2</sub> bei konstant 1 g gehalten und b) Reaktionsansatz von TP und BS (1:1) mit Gesamtmassen von 400-1000 mg ohne Zusatz von SiO<sub>2</sub>. Die Kugelmasse betrug konstant 8 g, wodurch BRR-Werte mit sinkendem Reaktandenmasse von 8-20 erhalten wurden.

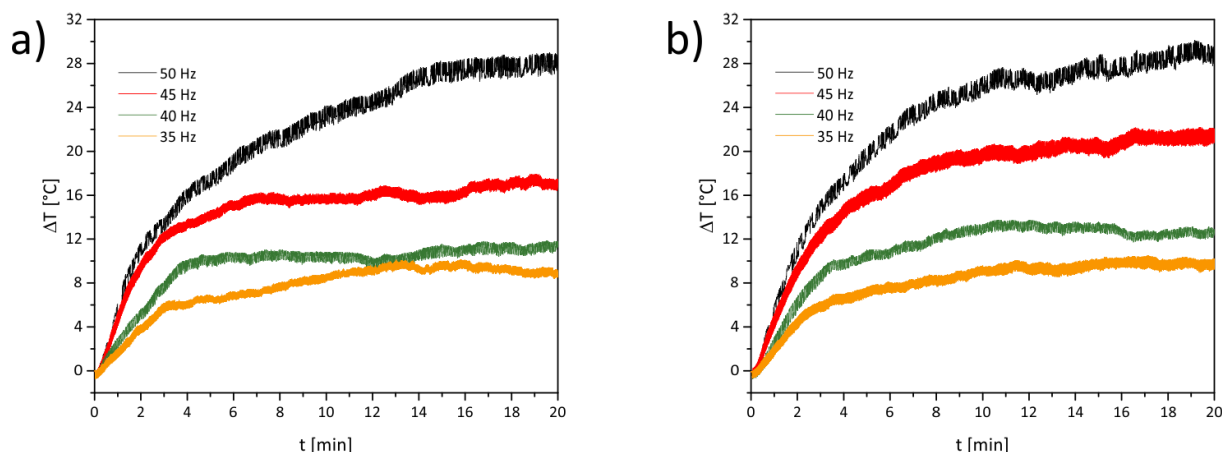


**Abbildung A.40:** Wiederholungsmessungen zur Bestimmung der Induktionszeiten für die Cokristallbildung von TP:BS (1:1) unter trockenen Vermahlen bei 50 Hz als Funktion des Kugel- zu Reaktandenmassen-Verhältnisses (BRR). a) Reaktionsansatz von TP und BS (1:1) mit Gewichtsanteilen von 40-100 wt%, die Gesamtmasse wurde durch Zugabe von SiO<sub>2</sub> bei konstant 1 g gehalten und b) Reaktionsansatz von TP und BS (1:1) mit Gesamtmassen von 400-1000 mg ohne Zusatz von SiO<sub>2</sub>. Die Kugelmasse betrug konstant 8 g, wodurch BRR-Werte mit sinkendem Reaktandenmasse von 8-20 erhalten wurden.

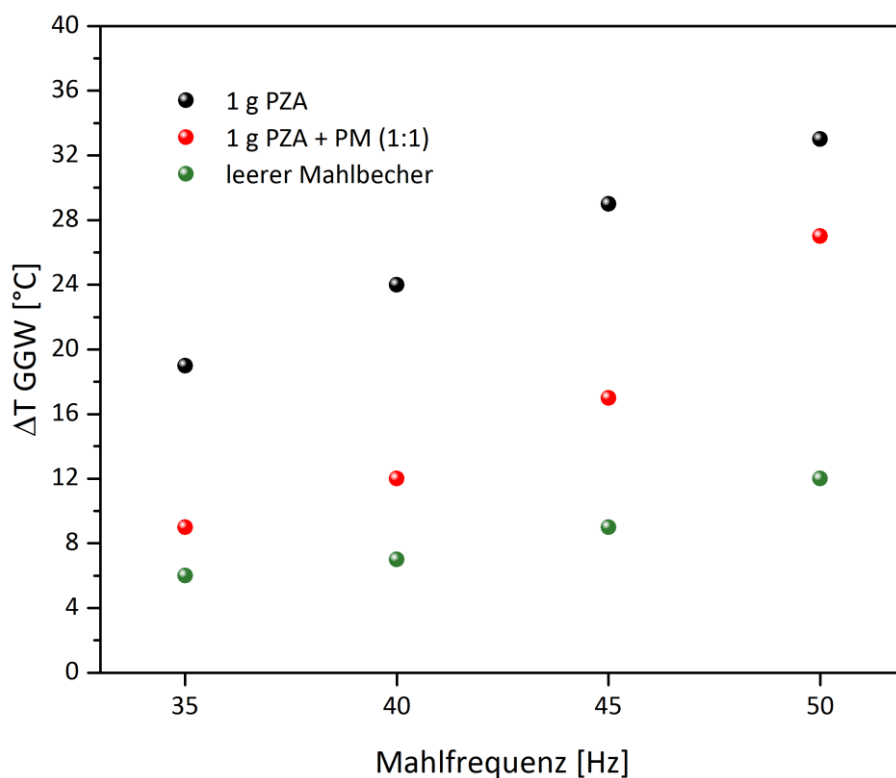




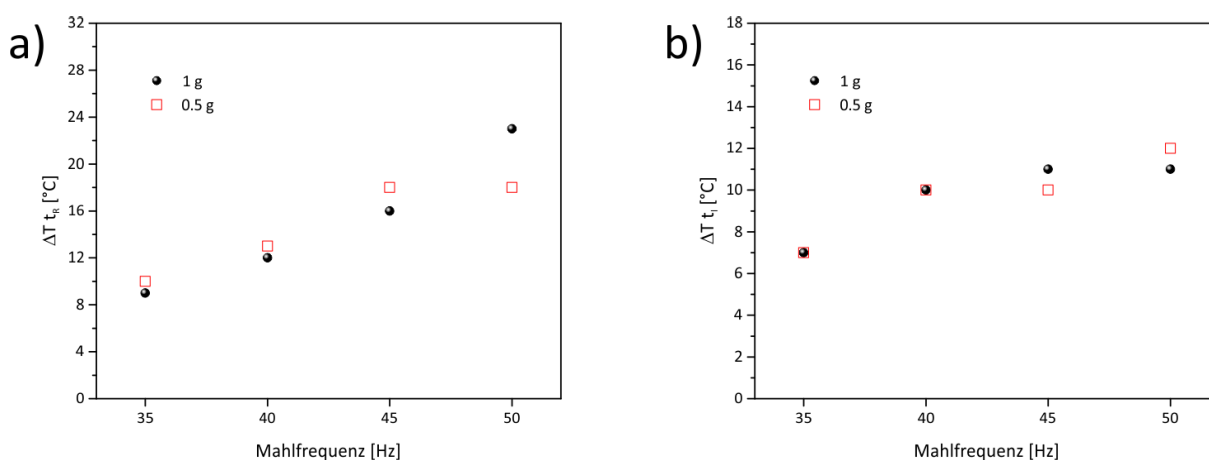
**Abbildung A.41:** Wiederholungsmessung der In situ XRD-Ergebnisse, der a) Reaktionszeit und b) Induktionszeit für die PZA:PM (1:1) Cokristallbildung als Funktion der Mahlfrequenz. Es wurde eine Reaktandenmasse von 1 g (schwarze Kugeln) und 0.5 g (rote Quadrate) untersucht.



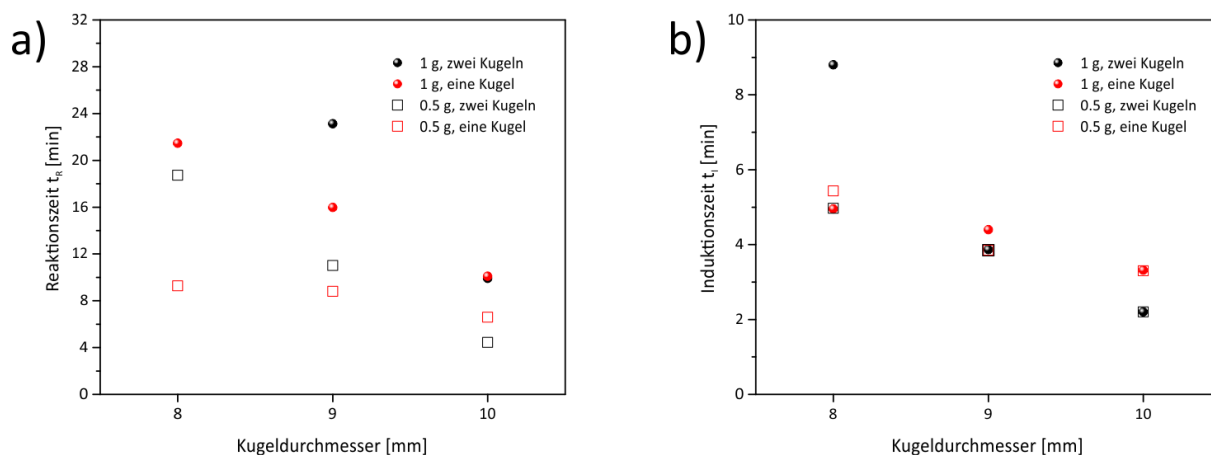
**Abbildung A.42:** Temperaturverläufe der Cokristallbildung von Pyrazinamid mit Pimelinsäure (1:1) mit zwei 10 mm Stahlkugeln unter trockenen Bedingungen bei Mahlfrequenzen von 50 Hz (schwarze Linie), 45 Hz (rote Linie), 40 Hz (grüne Linie) und 35 Hz (orange Linie) für eine Gesamtmasse von a) 1 g und b) 0.5 g. In beiden Fällen führt eine Erhöhung der Mahlfrequenz zu einem steileren Temperaturanstieg zu Beginn und einer höheren Gleichgewichtstemperatur zum Ende des Mahlvorgangs.



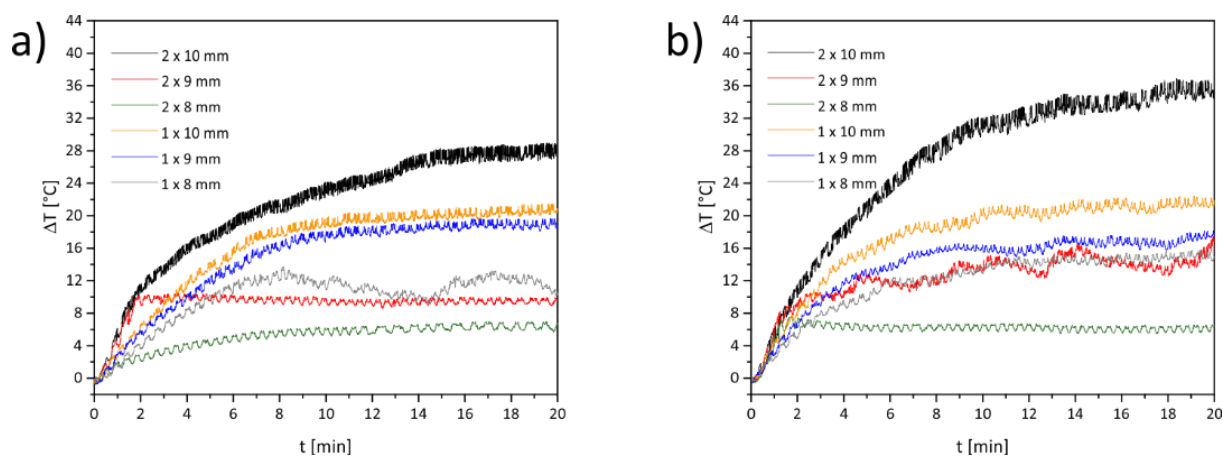
**Abbildung A.43:** Durch Thermographiemessungen ermittelte Gleichgewichtstemperatur  $\Delta T_{GGW}$  als Funktion der Mahlfrequenz für das Mahlen von 1 g Pyrazinamid (schwarze Kugeln), Pyrazinamid und Pimelinsäure (1:1) mit einer Gesamtmasse von 1 g (rote Kugeln) und dem leeren Mahlbecher (grüne Kugeln) mit zwei 10 mm Stahlkugeln.



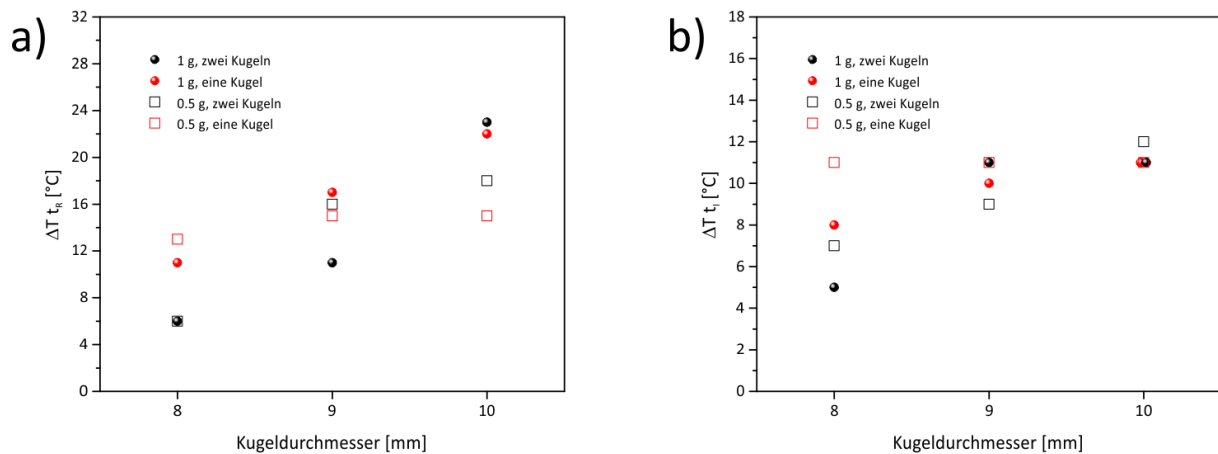
**Abbildung A.44:** Wiederholungsmessung, der durch Thermographie ermittelten Temperaturen a) zur Reaktionszeit ( $\Delta T_{tr}$ ) und b) zur Induktionszeit ( $\Delta T_{ti}$ ) als Funktion der Mahlfrequenz für eine Reaktandenmasse von 1 g (schwarze Kugeln) und 0.5 g (rote Quadrate).



**Abbildung A.45:** Wiederholungsmessung der in situ XRD-Ergebnisse, der a) Reaktionszeit und b) Induktionszeit für die PZA:PM (1:1) Cokristallbildung als Funktion des Kugeldurchmessers. Es wurde eine Reaktandenmasse von 1 g mit zwei Mahlkugeln (schwarze Kugeln) und einer Mahlkugel (rote Kugeln) und eine Reaktandenmasse von 0.5 g mit zwei Mahlkugeln (schwarze Quadrate) und einer Mahlkugel (rote Quadrate) untersucht. Der Messpunkt für eine Reaktandenmasse von 1 g und zwei 8 mm Stahlkugeln fehlt, da innerhalb der untersuchten Reaktionszeit von 40 min keine vollständige Umsetzung beobachtet wurde.



**Abbildung A.46:** Temperaturverläufe der Cokristallbildung von Pyrazinamid mit Pimelinsäure (1:1) bei 50 Hz unter trockenen Bedingungen für eine Reaktandenmasse von a) 1g und b) 0.5 g. Der Einfluss der Kugelanzahl und des Kugeldurchmessers wurde untersucht, indem eine oder zwei Stahlkugeln mit einem Durchmesser von 8, 9 oder 10 mm verwendet wurden.



**Abbildung A.47:** Wiederholungsmessung, der durch Thermographie ermittelten Temperaturen a) zur Reaktionszeit ( $\Delta T t_R$ ) und b) zur Induktionszeit ( $\Delta T t_I$ ) als Funktion des Kugeldurchmessers. Es wurde eine Reaktandenmasse von 1 g mit zwei Mahlkugeln (schwarze Kugeln) und einer Mahlkugel (rote Kugeln) und eine Reaktandenmasse von 0.5 g mit zwei Mahlkugeln (schwarze Quadrate) und einer Mahlkugel (rote Quadrate) untersucht. Die Induktionstemperatur ( $\Delta T t_I$ ) für einen Kugeldurchmesser von 10 mm betrug 11 °C mit Ausnahme der Reaktion von 1 g mit 2 Kugeln.

---

## Literaturverzeichnis

1. Faraday, M., *Q. J. Sci., Lit., Arts* **1820**, 8, 374.
2. Lea, M. C., *Phil. Mag.* **1882**, 34, 46.
3. Lea, M. C., *Am. J. Sci.* **1892**, 143, 527.
4. Ostwald, W., *Handbuch der Allgemeinen Chemie*. Band 1; Akademische Verlagsgesellschaft mbH.: Leipzig, **1919**.
5. Benjamin, J. S., *Metall. Trans.* **1970**, 1, 2943.
6. Heinicke, G., *Tribochemistry*. Akademie-Verlag: Berlin, **1986**.
7. McNaught, A. D.; Wilkinson, A., *IUPAC Compendium of Chemical Technology, (the "Gold Book")*. 2. Auflage; Blackwell Scientific Publications: **1997**.
8. Kaupp, G., *Crystengcomm* **2009**, 11, 388.
9. James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Friščić, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D. M.; Hyett, G.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, A. G.; Parkin, I. P.; Shearouse, W. C.; Steed, J. W.; Waddell, D. C., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 413.
10. Anastas, P. T.; Warner, J. C., *Green chemistry: theory and practice*. Oxford university Press: Oxford, **1998**.
11. Boldyrev, V.; Boldyreva, E., *Mater. Sci. Forum* **1992**, 88-90, 711.
12. Boldyreva, E., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7719.
13. Shan, N.; Toda, F.; Jones, W., *Chem Commun (Camb)* **2002**, 2372.
14. Eichholz, D. E., *Theophrastus, De Lapidibus, Translation and Commentary*. Oxford University Press: New York, **1965**.
15. Takacs, L., *J. Miner. Met. Mater. Soc.* **2000**, 52, 12.
16. Takacs, L., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7649.
17. Lea, M. C., *Br. J. Photogr.* **1866**, 13.
18. Lea, M. C., *Am. J. Sci.* **1893**, 46, 413.
19. Lea, M. C., *Am. J. Sci.* **1894**, 147, 377.
20. Flavitsky, F. M., *Russ. Zh. Phys. Khim* **1902**, 34, 8.
21. Parker, L. H., *J. Chem. Soc., Trans.* **1914**, 105, 1504.
22. Ling, A. R.; Baker, J. L., *J. Chem. Soc., Trans.* **1893**, 63, 1314.
23. Lynch, A. J.; Rowland, C. A., *The History of Grinding*. Society of Mining, Metallurgy and Exploration Inc.: Littleton, **2005**.
24. Thiessen, P. A.; Meyer, K.; Heinicke, G., *Grundlagen der Tribochemie*. Akademie Verlag: Berlin, **1967**.
25. Baláž, P.; Achimovicova, M.; Baláž, M.; Billik, P.; Cherkezova-Zheleva, Z.; Manuel Criado, J.; Delogu, F.; Dutkova, E.; Gaffet, E.; José Gotor, F.; Kumar, R.; Mitov, I.; Rojac, T.; Senna, M.; Streletskii, A.; Wieczorek-Ciurowa, K., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7571.
26. Boldyrev, V., *Proc. Indian Natl. Sci. Acad.* **1986**, 52, 400.
27. Baláž, P., *Extractive metallurgy of activated minerals*. Elsevier: **2000**.
28. Burmeister, C. F.; Kwade, A., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7660.
29. Fokina, E. L.; Budim, N. I.; Kochnev, V. G.; Chernik, G. G., *J. Mater. Sci.* **2004**, 39, 5217.
30. Suryanarayana, C., *Prog. Mater. Sci.* **2001**, 46, 1.
31. Stolle, A.; Szuppa, T.; Leonhardt, S. E. S.; Ondruschka, B., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2317.
32. Bruckmann, A.; Krebs, A.; Bolm, C., *Green Chem.* **2008**, 10, 1131.
33. Bonnamour, J.; Metro, T.-X.; Martinez, J.; Lamaty, F., *Green Chem.* **2013**, 15, 1116.
34. Rodríguez, B.; Bruckmann, A.; Bolm, C., *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 4710.
35. Michalchuk, A. A. L.; Tumanov, I. A.; Boldyreva, E. V., *Crystengcomm* **2013**, 15, 6403.

36. Hernández, J. G.; Macdonald, N. A. J.; Mottillo, C.; Butler, I. S.; Frišćić, T., *Green Chem.* **2014**, *16*, 1087.
37. Schneider, F.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Hopf, H., *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 44.
38. Szuppa, T.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Hopfe, W., *Green Chem.* **2010**, *12*, 1288.
39. Stolle, A.; Schmidt, R.; Jacob, K., *Faraday Discuss.* **2014**, *170*, 267.
40. Takacs, L., *Prog. Mater. Sci.* **2002**, *47*, 355.
41. Baláž, P., *Mechanochemistry in Nanoscience and Minerals Engineering*. Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, **2008**.
42. Koch, C. C.; Cavin, O. B.; McKamey, C. G.; Scarbrough, J. O., *Appl. Phys. Lett.* **1983**, *43*, 1017.
43. Gerasimov, K. B.; Gusev, A. A.; Ivanov, E. Y.; Boldyrev, V. V., *J. Mater. Sci.* **1991**, *26*, 2495.
44. Eckert, J., *Mater. Sci. Forum* **1992**, *88-90*, 679.
45. Froes, F. H.; Suryanarayana, C., Titanium Aluminides. in *Physical Metallurgy and processing of Intermetallic Compounds*, Springer US: Boston, MA, **1996**; 297.
46. McCormick, P. G., *Materials Transactions* **1995**, *36*, 161.
47. Tschakarov, C. G.; Gospodinov, G. G.; Bontschev, Z., *J. Solid State Chem.* **1982**, *41*, 244.
48. Schaffer, G.; McCormick, P., *Appl. Phys. Lett.* **1989**, *55*, 45.
49. Schaffer, G. B.; McCormick, P. G., *Metall. Trans. A* **1991**, *22*, 3019.
50. Rightmire, N. R.; Hanusa, T. P., *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 2352.
51. Oelerich, W.; Klassen, T.; Bormann, R., *J. Alloys Compd.* **2001**, *315*, 237.
52. Reddy, M. V.; Subba Rao, G. V.; Chowdari, B. V. R., *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5364.
53. Gao, M.-R.; Xu, Y.-F.; Jiang, J.; Yu, S.-H., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2986.
54. Furukawa, H.; Cordova, K. E.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M., *Science* **2013**, *341*, 1230444.
55. James, S. L., *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 276.
56. Beldon, P. J.; Fábíán, L.; Stein, R. S.; Thirumurugan, A.; Cheetham, A. K.; Frišćić, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9640.
57. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. ChemTube3D - Inorganic Chemistry, <http://www.chemtube3d.com/solidstate/MOF-ZIF8.htm>.
58. Li, H.; Eddaoudi, M.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M., *Nature* **1999**, *402*, 276.
59. Subramanian, S.; Zaworotko, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2127.
60. Pichon, A.; Lazuen-Garay, A.; James, S. L., *Crystengcomm* **2006**, *8*, 211.
61. Adams, C. J.; Kurawa, M. A.; Lusi, M.; Orpen, A. G., *Crystengcomm* **2008**, *10*, 1790.
62. Tanaka, S.; Kida, K.; Nagaoka, T.; Ota, T.; Miyake, Y., *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7884.
63. Yuan, W.; Frišćić, T.; Apperley, D.; James, S. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3916.
64. Frišćić, T.; Reid, D. G.; Halasz, I.; Stein, R. S.; Dinnebier, R. E.; Duer, M. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 712.
65. Rodríguez, B.; Bruckmann, A.; Rantanen, T.; Bolm, C., **2007**, *349*, 2213.
66. Wang, G.-W., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7668.
67. Kaupp, G.; Reza Naimi-Jamal, M.; Schmeyers, J., *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3753.
68. Wada, S.; Suzuki, H., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 399.
69. Raston, C. L.; Scott, J. L., *Green Chem.* **2000**, *2*, 49.
70. Mack, J.; Shumba, M., *Green Chem.* **2007**, *9*, 328.
71. Balema, V. P.; Wiench, J. W.; Pruski, M.; Pecharsky, V. K., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6244.
72. Tullberg, E.; Peters, D.; Frejd, T., *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3778.
73. Nielsen, S. F.; Peters, D.; Axelsson, O., *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3501.
74. Fulmer, D. A.; Shearouse, W. C.; Medonza, S. T.; Mack, J., *Green Chem.* **2009**, *11*, 1821.

75. Declerck, V.; Nun, P.; Martinez, J.; Lamaty, F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9318.
76. Štrukil, V.; Bartolec, B.; Portada, T.; Đilović, I.; Halasz, I.; Margetić, D., *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12100.
77. Schmidt, G. M. J., *Pure Appl. Chem.* **1971**, *27*, 647.
78. Rak, M. J.; Saadé, N. K.; Friščić, T.; Moores, A., *Green Chem.* **2014**, *16*, 86.
79. Liu, P.; Rong, X.; Laru, J.; van Veen, B.; Kiesvaara, J.; Hirvonen, J.; Laaksonen, T.; Peltonen, L., *Int. J. Pharm.* **2011**, *411*, 215.
80. Guo, X.; Xiang, D.; Duan, G.; Mou, P., *Waste Manag.* **2010**, *30*, 4.
81. Birke, V.; Mattik, J.; Runne, D., *J. Mater. Sci.* **2004**, *39*, 5111.
82. Smekal, A., *Naturwiss.* **1942**, *30*, 224.
83. Butyagin, P. Y., *Usp. Khim.* **1994**, *63*, 1031.
84. Boldyrev, V. V.; Tkáčová, K., *J. Mater. Synth. Process.* **2000**, *8*, 121.
85. Hoffmann, U.; Horst, C.; Kunz, U., Reactive Comminution. in *Integrated Chemical Processes*, Wiley: New York, **2005**.
86. Bowden, F. P.; Yoffe, A. D., *The Initiation and Growth of Explosion in Liquids and Solids*. Cambridge University Press: Cambridge, **1952**.
87. Bowden, F. P.; Tabor, D., *The Friction and Lubrication of Solids*. Clarendon Press: Oxford, **1958**.
88. Bowden, F. P.; Yoffe, A. D., *Fast reactions in solids*. Academic Press: New York, **1958**.
89. Fox, P. G.; Soria-Ruiz, J., *Proc. R. Soc. Lond. A Math. Phys. Sci.* **1970**, *317*, 79.
90. Fox, P. G., *J. Mater. Sci.* **1975**, *10*, 340.
91. Butyagin, P. Y., *Russ. Chem. Rev.* **1971**, *40*, 901.
92. Smolyakov, V. K.; Lapshin, O. V.; Boldyrev, V. V., *Int. J. Self-Propag. High-Temp Synth.* **2007**, *16*, 1.
93. Smolyakov, V. K.; Lapshin, O. V.; Boldyrev, V. V., *Int. J. Self-Propag. High-Temp Synth.* **2008**, *17*, 20.
94. McKissic, K. S.; Caruso, J. T.; Blair, R. G.; Mack, J., *Green Chem.* **2014**, *16*, 1628.
95. Takacs, L.; McHenry, J. S., *J. Mater. Sci.* **2006**, *41*, 5246.
96. Schaffer, G.; McCormick, P., *J. Mater. Sci. Lett.* **1990**, *9*, 1014.
97. Yang, H.; McCormick, P. G., *J. Solid State Chem.* **1993**, *107*, 258.
98. Deidda, C.; Delogu, F.; Cocco, G., *J. Mater. Sci.* **2004**, *39*, 5315.
99. Schaffer, G. B.; McCormick, P. G., *Metall. Trans. A* **1992**, *23*, 1285.
100. Schaffer, G. B.; Forrester, J. S., *J. Mater. Sci.* **1997**, *32*, 3157.
101. Gomes, W. P.; Dekeyser, W., Factors influencing the reactivity of solids. in *Treatise on Solid State Chemistry* Springer: Boston, MA, **1976**; Vol. 4.
102. Davis, R. M.; McDermott, B.; Koch, C. C., *Metall. Trans. A* **1988**, *19*, 2867.
103. Jost, W., *Diffusion in solids, liquids and gases*. Academic Press Inc: New York, **1960**.
104. Arrhenius, S., *Z. Phys. Chem.* **1889**, *4*, 226.
105. Lu, L.; Lai, M. O.; Zhang, S., *J. Mater. Process. Technol.* **1997**, *67*, 100.
106. Avvakumov, E.; Senna, M.; Kostova, N., *Soft Mechanochemical Synthesis: A Basis for New Chemical Technologies*. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, New York, Boston, **2001**.
107. Klika, V.; Maršik, F., *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 14689.
108. Levitas, V. I., *Phys. Rev. B* **2004**, *70*, 184118.
109. Delogu F., M. G., *Experimental and Theoretical Studies in Modern Mechanochemistry*. 1. Auflage; Transworld Research Network: Trivandrum, **2010**.
110. Leroy, B., *Am. J. Phys.* **1985**, *53*, 346.
111. Bellon, P.; Averback, R. S., *Phys. Rev. Lett.* **1995**, *74*, 1819.

112. Hammerberg, J. E.; Holian, B. L.; Röder, J.; Bishop, A. R.; Zhou, S. J., *Physica D: Nonlinear Phenomena* **1998**, 123, 330.
113. Delogu, F.; Cocco, G., *Phys. Rev. B* **2006**, 74, 035406.
114. Delogu, F., *Chem. Phys. Lett.* **2012**, 521, 125.
115. Delogu, F.; Cocco, G., *J. Alloys Compd.* **2007**, 436, 233.
116. Delogu, F., *Scripta Mater.* **2008**, 58, 126.
117. Delogu, F., *Acta Mater.* **2011**, 59, 2069.
118. Stimson, M. M.; O'Donnell, M. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1805.
119. Meloche, V. W.; Kalbus, G. E., *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1957**, 6, 104.
120. Fernández-Bertrán, J.; Reguera, E., *Solid State Ionics* **1996**, 93, 139.
121. Reguera, E.; Fernández-Bertrán, J.; Nuñez, L., *Z. Naturforsch. B* **1995**, 50, 1067.
122. Chieng, N.; Hubert, M.; Saville, D.; Rades, T.; Aaltonen, J., *Cryst. Growth Des.* **2009**, 9, 2377.
123. Friščić, T.; Childs, S. L.; Rizvi, S. A. A.; Jones, W., *Crystengcomm* **2009**, 11, 418.
124. Trask, A. V.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W., *Chem. Commun.* **2004**, 890.
125. Friščić, T.; Trask, A. V.; Jones, W.; Motherwell, W. D. S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7546.
126. Bowmaker, G. A.; Hanna, J. V.; Hart, R. D.; Skelton, B. W.; White, A. H., *Dalton Trans.* **2008**, 5290.
127. Bowmaker, G. A.; Hanna, J. V.; Skelton, B. W.; White, A. H., *Chem. Commun.* **2009**, 2168.
128. Childs, S. L.; Rodriguez-Hornedo, N.; Reddy, L. S.; Jayasankar, A.; Maheshwari, C.; McCausland, L.; Shipplett, R.; Stahly, B. C., *Crystengcomm* **2008**, 10, 856.
129. Fucke, K.; Myz, S. A.; Shakhtshneider, T. P.; Boldyreva, E. V.; Griesser, U. J., *New J. Chem.* **2012**, 36, 1969.
130. Trask, A. V.; Shan, N.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W.; Feng, S.; Tan, R. B. H.; Carpenter, K. J., *Chem. Commun.* **2005**, 880.
131. Fischer, F.; Scholz, G.; Benemann, S.; Rademann, K.; Emmerling, F., *Crystengcomm* **2014**, 16, 8272.
132. Almarsson, Ö.; Zaworotko, M. J., *Chem. Commun.* **2004**, 1889.
133. Stahly, G. P., *Cryst. Growth Des.* **2007**, 7, 1007.
134. Lemmerer, A.; Adsmond, D. A.; Esterhuysen, C.; Bernstein, J., *Cryst. Growth Des.* **2013**, 13, 3935.
135. Cruz-Cabeza, A. J.; Reutzel-Edens, S. M.; Bernstein, J., *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 8619.
136. Etter, M. C.; Frankenbach, G. M., *Chem. Mater.* **1989**, 1, 10.
137. Caira, M. R.; Nassimbeni, L. R.; Wildervanck, A. F., *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 2* **1995**, 2213.
138. Karki, S.; Friščić, T.; Fabian, L.; Laity, P. R.; Day, G. M.; Jones, W., *Adv. Mater.* **2009**, 21, 3905.
139. Saha, B. K.; Nangia, A.; Jaskolski, M., *Crystengcomm* **2005**, 7, 355.
140. Aakeroy, C. B.; Desper, J.; Helfrich, B. A.; Metrangolo, P.; Pilati, T.; Resnati, G.; Stevenazzi, A., *Chem Commun (Camb)* **2007**, 4236.
141. Aakeröy, C. B.; Salmon, D. J., *Crystengcomm* **2005**, 7, 439.
142. Aitipamula, S.; Banerjee, R.; Bansal, A. K.; Biradha, K.; Cheney, M. L.; Choudhury, A. R.; Desiraju, G. R.; Dikundwar, A. G.; Dubey, R.; Duggirala, N.; Ghogale, P. P.; Ghosh, S.; Goswami, P. K.; Goud, N. R.; Jetty, R. R. K. R.; Karpinski, P.; Kaushik, P.; Kumar, D.; Kumar, V.; Moulton, B.; Mukherjee, A.; Mukherjee, G.; Myerson, A. S.; Puri, V.; Ramanan, A.; Rajamannar, T.; Reddy, C. M.; Rodriguez-Hornedo, N.; Rogers, R. D.; Row,



- T. N. G.; Sanphui, P.; Shan, N.; Shete, G.; Singh, A.; Sun, C. C.; Swift, J. A.; Thaimattam, R.; Thakur, T. S.; Kumar Thaper, R.; Thomas, S. P.; Tothadi, S.; Vangala, V. R.; Variankaval, N.; Vishweshwar, P.; Weyna, D. R.; Zaworotko, M. J., *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 2147.
143. Mohamed, S.; Tocher, D. A.; Vickers, M.; Karamertzanis, P. G.; Price, S. L., *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2881.
144. Childs, S. L.; Stahly, G. P.; Park, A., *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 323.
145. Grobelny, P.; Mukherjee, A.; Desiraju, G. R., *Crystengcomm* **2011**, *13*, 4358.
146. Braga, D.; Giaffreda, S. L.; Rubini, K.; Grepioni, F.; Chierotti, M. R.; Gobetto, R., *Crystengcomm* **2007**, *9*, 39.
147. Braga, D.; Grepioni, F.; Lampronti, G. I.; Maini, L.; Turrina, A., *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 5621.
148. Braga, D.; Grepioni, F.; Maini, L.; Capucci, D.; Nanna, S.; Wouters, J.; Aerts, L.; Quéré, L., *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8219.
149. Braga, D.; Grepioni, F.; Maini, L.; Prosperi, S.; Gobetto, R.; Chierotti, M. R., *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7715.
150. Mitscherlich, E., *Ann. Chim. Phys.* **1822**, *19*, 350.
151. McCrone, W. C., *Polymorphism in Physics and Chemistry of the Organic Solid State*. Wiley Interscience: New York, **1965**.
152. Liebig, J.; Wöhler, F., *Ann. Pharm.* **1832**, *249*, 514.
153. Wöhler, F., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1844**, *51*, 145.
154. Toda, F.; Tanaka, K.; Sekikawa, A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 279.
155. Toda, F.; Tanaka, K.; Iwata, S., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3007.
156. Etter, M. C.; Adsmond, D. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 589.
157. Etter, M. C.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8415.
158. Etter, M. C.; Reutzel, S. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2586.
159. Etter, M. C.; Reutzel, S. M.; Choo, C. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4411.
160. Etter, M. C., *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120.
161. Hollingsworth, M. D.; Brown, M. E.; Santarsiero, B. D.; Huffman, J. C.; Goss, C. R., *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 1227.
162. Medina, C.; Daurio, D.; Nagapudi, K.; Alvarez-Nunez, F., *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 1693.
163. Takata, N.; Shiraki, K.; Takano, R.; Hayashi, Y.; Terada, K., *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 3032.
164. Alhalaweh, A.; Velaga, S. P., *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 3302.
165. Eddleston, M. D.; Patel, B.; Day, G. M.; Jones, W., *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 4599.
166. Myz, S. A.; Shakhtshneider, T. P.; Tumanov, N. A.; Boldyreva, E. V., *Russ. Chem. Bull.* **2012**, *61*, 1798.
167. Karki, S.; Frišćić, T.; Jones, W., *Crystengcomm* **2009**, *11*, 470.
168. Chan, H. C. S.; Kendrick, J.; Neumann, M. A.; Leusen, F. J. J., *Crystengcomm* **2013**, *15*, 3799.
169. Price, S. L., *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2098.
170. Grecu, T.; Hunter, C. A.; Gardiner, E. J.; McCabe, J. F., *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 165.
171. Shattock, T. R.; Arora, K. K.; Vishweshwar, P.; Zaworotko, M. J., *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 4533.
172. WHO Model List of Essential Medicines. 19. Auflage; World Health Organization: **2015**.
173. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. World Health Organization: Genf, **2018**.

174. Shi, W.; Zhang, X.; Jiang, X.; Yuan, H.; Lee, J. S.; Barry, C. E.; Wang, H.; Zhang, W.; Zhang, Y., *Science* **2011**, 333, 1630.
175. Budavari, S.; O'Neil, M.; Smith, A.; Heckelman, P.; Obenchain Jr, J.; Gallipeau, J.; D'Arecea, M., *The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. 13. Auflage; Merck & Co: White house Station, NJ, **2001**.
176. Adalder, T. K.; Sankolli, R.; Dastidar, P., *Cryst. Growth Des.* **2012**, 12, 2533.
177. Cherukuvada, S.; Thakuria, R.; Nangia, A., *Cryst. Growth Des.* **2010**, 10, 3931.
178. Castro, R. A. E.; Maria, T. M. R.; Evora, A. O. L.; Feiteira, J. C.; Silva, M. R.; Beja, A. M.; Canotilho, J.; Eusebio, M. E. S., *Cryst. Growth Des.* **2010**, 10, 274.
179. Aakeroy, C. B.; Desper, J.; Helfrich, B. A., *Crystengcomm* **2004**, 6, 19.
180. Abourahma, H.; Cocuzza, D. S.; Melendez, J.; Urban, J. M., *Crystengcomm* **2011**, 13, 6442.
181. Cherukuvada, S.; Nangia, A., *Crystengcomm* **2012**, 14, 2579.
182. McMahon, J. A.; Bis, J. A.; Vishweshwar, P.; Shattock, T. R.; McLaughlin, O. L.; Zaworotko, M. J., *Z. Kristallog.* **2005**, 220, 340.
183. Abourahma, H.; Shah, D. D.; Melendez, J.; Johnson, E. J.; Holman, K. T., *Cryst. Growth Des.* **2015**, 15, 3101.
184. Lou, M.; Mao, S.-H.; Luo, Y.-H.; Zhao, P.; Sun, B.-W., *Res. Chem. Intermed.* **2015**, 41, 2939.
185. Jarzemska, K. N.; Hoser, A. A.; Varughese, S.; Kamiński, R.; Malinska, M.; Stachowicz, M.; Pedireddi, V. R.; Woźniak, K., *Cryst. Growth Des.* **2017**, 17, 4918.
186. Sarmah, K. K.; Rajbongshi, T.; Bhowmick, S.; Thakuria, R., *Acta Crystallogr. Sect. B* **2017**, 73, 1007.
187. Luo, Y.-H.; Sun, B.-W., *Cryst. Growth Des.* **2013**, 13, 2098.
188. Wang, J.-R.; Ye, C.; Zhu, B.; Zhou, C.; Mei, X., *Crystengcomm* **2015**, 17, 747.
189. Evora, A. O. L.; Castro, R. A. E.; Maria, T. M. R.; Rosado, M. T. S.; Ramos Silva, M.; Matos Beja, A.; Canotilho, J.; Eusebio, M. E. S., *Cryst. Growth Des.* **2011**, 11, 4780.
190. Trask, A. V., *Mol. Pharm.* **2007**, 4, 301.
191. Elder, D. P.; Holm, R.; Diego, H. L. d., *Int. J. Pharm.* **2013**, 453, 88.
192. Good, D. J.; Rodriguez-Hornedo, N., *Cryst. Growth Des.* **2009**, 9, 2252.
193. Aakeröy, C. B.; Forbes, S.; Desper, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 17048.
194. Stanton, M. K.; Kelly, R. C.; Colletti, A.; Langley, M.; Munson, E. J.; Peterson, M. L.; Roberts, J.; Wells, M., *J. Pharm. Sci.* **2011**, 100, 2734.
195. McNamara, D. P.; Childs, S. L.; Giordano, J.; Iarriccio, A.; Cassidy, J.; Shet, M. S.; Mannion, R.; O'Donnell, E.; Park, A., *Pharm. Res.* **2006**, 23, 1888.
196. Frišćić, T.; Jones, W., *Faraday Discuss.* **2007**, 136, 167.
197. Trask, A. V.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W., *Int. J. Pharm.* **2006**, 320, 114.
198. Remenar, J. F.; Morissette, S. L.; Peterson, M. L.; Moulton, B.; MacPhee, J. M.; Guzmán, H. R.; Almarsson, Ö., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8456.
199. Alhalaweh, A.; Roy, L.; Rodríguez-Hornedo, N.; Velaga, S. P., *Mol. Pharm.* **2012**, 9, 2605.
200. Hickey, M. B.; Peterson, M. L.; Scoppettuolo, L. A.; Morissette, S. L.; Vetter, A.; Guzmán, H.; Remenar, J. F.; Zhang, Z.; Tawa, M. D.; Haley, S.; Zaworotko, M. J.; Almarsson, Ö., *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2007**, 67, 112.
201. Thipparaboina, R.; Kumar, D.; Chavan, R. B.; Shastri, N. R., *Drug Discov. Today* **2016**, 21, 481.
202. Feng, L.; Karpinski, P. H.; Sutton, P.; Liu, Y.; Hook, D. F.; Hu, B.; Blacklock, T. J.; Fanwick, P. E.; Prashad, M.; Godtfredsen, S.; Ziltener, C., *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 275.

203. Duggirala, N. K.; Perry, M. L.; Almarsson, O.; Zaworotko, M. J., *Chem. Commun.* **2016**, 52, 640.
204. Saxell, H. E.; Israels, R.; Schaefer, A.; Bratz, M.; Hoeffken, H. W.; Brode, I.; Nauha, E.; Nissinen, M., Crystalline complexes of 4-hydroxy benzoic acid and selected pesticides. Google Patents: **2015**.
205. Sun, A.; Lauher, J. W.; Goroff, N. S., *Science* **2006**, 312, 1030.
206. Goroff, N. S.; Curtis, S. M.; Webb, J. A.; Fowler, F. W.; Lauher, J. W., *Org. Lett.* **2005**, 7, 1891.
207. Wilhelm, C.; Boyd, S. A.; Chawda, S.; Fowler, F. W.; Goroff, N. S.; Halada, G. P.; Grey, C. P.; Lauher, J. W.; Luo, L.; Martin, C. D.; Parise, J. B.; Tarabrella, C.; Webb, J. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 4415.
208. Jin, H.; Plonka, A. M.; Parise, J. B.; Goroff, N. S., *Crystengcomm* **2013**, 15, 3106.
209. Bučar, D.-K.; Filip, S.; Arhangel'skis, M.; Lloyd, G. O.; Jones, W., *Crystengcomm* **2013**, 15, 6289.
210. Sokolov, A. N.; Friščić, T.; MacGillivray, L. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2806.
211. Bolton, O.; Matzger, A. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8960.
212. Billot, P.; Hosek, P.; Perrin, M.-A., *Org. Process Res. Dev.* **2013**, 17, 505.
213. Springuel, G.; Leyssens, T., *Cryst. Growth Des.* **2012**, 12, 3374.
214. Friščić, T.; Jones, W., *Cryst. Growth Des.* **2009**, 9, 1621.
215. Rastogi, R. P.; Bassi, P. S.; Chadha, S. L., *J. Phys. Chem.* **1963**, 67, 2569.
216. Rastogi, R. P.; Singh, N. B., *J. Phys. Chem.* **1966**, 70, 3315.
217. Rastogi, R. P.; Singh, N. B., *J. Phys. Chem.* **1968**, 72, 4446.
218. Kuroda, R.; Higashiguchi, K.; Hasebe, S.; Imai, Y., *Crystengcomm* **2004**, 6, 464.
219. Kaupp, G., *Crystengcomm* **2003**, 5, 117.
220. Chadwick, K.; Davey, R.; Cross, W., *Crystengcomm* **2007**, 9, 732.
221. Jayasankar, A.; Somwangthanaroj, A.; Shao, Z. J.; Rodríguez-Hornedo, N., *Pharm. Res.* **2006**, 23, 2381.
222. Nguyen, K. L.; Friščić, T.; Day, G. M.; Gladden, L. F.; Jones, W., *Nat. Mat.* **2007**, 6, 206.
223. Cinčić, D.; Friščić, T.; Jones, W., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7524.
224. Tumanov, I. A.; Achkasov, A. F.; Boldyreva, E. V.; Boldyrev, V. V., *Crystengcomm* **2011**, 13, 2213.
225. Tröbs, L.; Emmerling, F., *Faraday Discuss.* **2014**, 170, 109.
226. Štrukil, V.; Fábrián, L.; Reid, D. G.; Duer, M. J.; Jackson, G. J.; Eckert-Maksić, M.; Friščić, T., *Chem. Commun.* **2010**, 46, 9191.
227. Friščić, T.; Halasz, I.; Beldon, P. J.; Belenguer, A. M.; Adams, F.; Kimber, S. A. J.; Honkimaki, V.; Dinnebier, R. E., *Nat. Chem.* **2013**, 5, 66.
228. Halasz, I.; Puskaric, A.; Kimber, S. A. J.; Beldon, P. J.; Belenguer, A. M.; Adams, F.; Honkimaeki, V.; Dinnebier, R. E.; Patel, B.; Jones, W.; Štrukil, V.; Friščić, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11538.
229. Katsenis, A. D.; Puskaric, A.; Štrukil, V.; Mottillo, C.; Julien, P. A.; Uzarevic, K.; Minh-Hao, P.; Trong-On, D.; Kimber, S. A. J.; Lazic, P.; Magdysyuk, O.; Dinnebier, R. E.; Halasz, I.; Friščić, T., *Nat. Comm.* **2015**, 6, 1.
230. Gracin, D.; Štrukil, V.; Friščić, T.; Halasz, I.; Uzarevic, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6193.
231. Lin, H.-L.; Zhang, G.-C.; Hsu, P.-C.; Lin, S.-Y., *Microchem. J.* **2013**, 110, 15.
232. Ma, X. H.; Yuan, W. B.; Bell, S. E. J.; James, S. L., *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1585.
233. Batzdorf, L.; Fischer, F.; Wilke, M.; Wenzel, K.-J.; Emmerling, F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1799.

234. Röntgen, W. C., *Ann. Phys.* **1898**, 300, 1.
235. Spieß, L.; Teichert, G.; Schwarzer, R.; Behnken, H.; Genzel, C., *Moderne Röntgenbeugung: Röntgendiffraktometrie für Materialwissenschaftler, Physiker und Chemiker*. Springer-Verlag: **2005**.
236. Allmann, R.; Kern, A., *Röntgen-Pulverdiffraktometrie: Rechnergestützte Auswertung, Phasenanalyse und Strukturbestimmung*. Springer-Verlag: **2013**.
237. Friedrich, W.; Knipping, P.; Laue, M., *Interferenz-Erscheinungen bei Röntgenstrahlen*. Verlag der Königlich-Bayerischen Akademie der Wissenschaften: München, **1912**.
238. Friedrich, W., *Phys. Z.* **1913**, 14, 317.
239. Massa, W., *Kristallstrukturbestimmung*. 7. Auflage; Vieweg + Teubner Verlag: Wiesbaden, **2011**.
240. Bragg, W. L., *Proc. Cambridge Philos. Soc.* **1913**, 17, 43.
241. Etter, M.; Dinnebier, R. E., *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2014**, 640, 3015.
242. Rietveld, H., *J. Appl. Crystallogr.* **1969**, 2, 65.
243. Willmott, P. R.; Meister, D.; Leake, S. J.; Lange, M.; Bergamaschi, A.; Boge, M.; Calvi, M.; Cancellieri, C.; Casati, N.; Cervellino, A.; Chen, Q.; David, C.; Flechsig, U.; Gozzo, F.; Henrich, B.; Jaggi-Spielmann, S.; Jakob, B.; Kalichava, I.; Karvinen, P.; Krempasky, J.; Ludeke, A.; Luscher, R.; Maag, S.; Quitmann, C.; Reinle-Schmitt, M. L.; Schmidt, T.; Schmitt, B.; Streun, A.; Vartiainen, I.; Vitins, M.; Wang, X.; Wulschleger, R., *J. Synchrotron. Radiat.* **2013**, 20, 667.
244. Groom, C. R.; Bruno, I. J.; Lightfoot, M. P.; Ward, S. C., *Acta Crystallogr. Sect. B* **2016**, 72, 171.
245. Bruker *Topas V5: General profile and structure analysis software for powder diffraction data*, Bruker AXS: Karlsruhe, Deutschland, **2014**.
246. Coelho, A. *TOPAS-Academic, Version 5*, Brisbane, Australia, **2005**.
247. David, W. I. F.; Shankland, K.; van de Streek, J.; Pidcock, E.; Motherwell, W. D. S.; Cole, J. C., *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, 39, 910.
248. Boulton, A.; Louër, D., *J. Appl. Crystallogr.* **1991**, 24, 987.
249. Coelho, A., *J. Appl. Crystallogr.* **2000**, 33, 899.
250. Paris, O.; Li, C.; Siegel, S.; Weseloh, G.; Emmerling, F.; Riesemeier, H.; Erko, A.; Fratzl, P., *J. Appl. Crystallogr.* **2007**, 40, 466.
251. Hammersley, A. P.; Brown, K.; Burmeister, W.; Claustre, L.; Gonzalez, A.; McSweeney, S.; Mitchell, E.; Moy, J.-P.; Svensson, S. O.; Thompson, A. W., *J. Synchrotron. Radiat.* **1997**, 4, 67.
252. Sheldrick, G. M. *Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data*, Universität Göttingen: Göttingen, **1996**.
253. Sheldrick, G. M. *SHELX-97: Programs for crystal structure analysis*, Universität Göttingen: Göttingen, **1997**.
254. Sheldrick, G. M., *Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, 64, 112.
255. Smekal, A., *Naturwiss.* **1923**, 11, 873.
256. Raman, C. V., *Trans. Faraday Soc.* **1929**, 25, 781.
257. Weidlein, J.; Müller, U.; Dehnicke, K., *Schwingungsspektroskopie: Eine Einführung*. 2. Auflage; Thieme-Verlag: Stuttgart, New York, **1988**.
258. Brandmüller, J.; Moser, H., *Einführung in die Ramanspektroskopie*. Springer-Verlag: **2013**.
259. Kirchhoff, G., *Ann. Phys.* **1860**, 185, 275.
260. Planck, M. K. E. L., *Verhandl. Dtsc. Phys. Ges.* **1900**, 2, 237.
261. Wien, W., *Proc. Imp. Acad. Sci.* **1893**, 55.

262. Temperature measurement in industry, Radiation thermometry. in *VDI/VDE 3511 Part 4* Verein Deutscher Ingenieure e. V.: Düsseldorf, **2011**.
263. Sarcevic, I.; Kons, A.; Orola, L., *Crystengcomm* **2016**, *18*, 1625.
264. Thalladi, V. R.; Nüsse, M.; Boese, R., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9227.
265. Chis, V.; Pirnau, A.; Jurca, T.; Vasilescu, M.; Simon, S.; Cozar, O.; David, L., *Chem. Phys.* **2005**, *316*, 153.
266. Ebisuzaki, Y.; Angel, S. M., *J. Raman Spectrosc.* **1981**, *11*, 306.
267. Kulla, H.; Greiser, S.; Benemann, S.; Rademann, K.; Emmerling, F., *Cryst. Growth Des.* **2017**, *17*, 1190.
268. Ostwald, W., *Z. Phys. Chem.* **1897**, *22*, 289.
269. Aitipamula, S.; Chow, P. S.; Tan, R. B. H., *Crystengcomm* **2009**, *11*, 889.
270. Ahn, S.; Guo, F.; Kariuki, B. M.; Harris, K. D. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8441.
271. Fischer, F.; Heidrich, A.; Greiser, S.; Benemann, S.; Rademann, K.; Emmerling, F., *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 1701.
272. Cinčić, D.; Brekalo, I.; Kaitner, B., *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 44.
273. Belenguer, A. M.; Lampronti, G. I.; Wales, D. J.; Sanders, J. K. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16156.
274. Fischer, F.; Greiser, S.; Pfeifer, D.; Jager, C.; Rademann, K.; Emmerling, F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14279.
275. Bouvart, N.; Palix, R.-M.; Arkhipov, S.; Tumanov, I. A.; Michalchuk, A. A.; Boldyreva, E., *Crystengcomm* **2018**, *20*, 1797.
276. Cingolani, A.; Berchiesi, G., *J. Therm. Anal.* **1974**, *6*, 87.
277. Burger, A.; Henck, J.-O.; Dünser, M. N., *Microchim. Acta* **1996**, *122*, 247.
278. Hasa, D.; Miniussi, E.; Jones, W., *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 4582.
279. Hasa, D.; Rauber, G. S.; Voinovich, D.; Jones, W., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7371.
280. Hasa, D.; Carlino, E.; Jones, W., *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 1772.
281. Ban, V.; Sadikin, Y.; Lange, M.; Tumanov, N.; Filinchuk, Y.; Cerny, R.; Casati, N., *Anal. Chem.* **2017**, *89*, 13176.
282. Wilke, M.; Casati, N., *Chem. Eur. J.* **2018**.
283. A. Katdare, M. V. C., *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems*. 1. Auflage; Informa Healthcare: New York, **2006**.
284. Aakeröy, C. B.; Epa, K.; Forbes, S.; Schultheiss, N.; Desper, J., *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14998.
285. McDermott, W.; Ormond, L.; Muschenheim, C.; Deuschle, K.; McCune, R. M.; Tompsett, R., *Am. Rev. Respir. Dis.* **1954**, *69*, 319.
286. Hathwar, V. R.; Pal, R.; Guru Row, T. N., *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 3306.
287. Voguri, R. S. Co-crystallisation of  $\alpha,\omega$ -dicarboxylic acids with nicotinamide and isonicotinamide. Masterarbeit, University of Birmingham, **2010**.
288. Vishweshwar, P.; Nangia, A.; Lynch, V. M., *Cryst. Growth Des.* **2003**, *3*, 783.
289. Schmidtman, M.; Gutmann, M. J.; Middlemiss, D. S.; Wilson, C. C., *Crystengcomm* **2007**, *9*, 743.
290. Štrukil, V.; Gracin, D.; Magdysyuk, O. V.; Dinnebier, R. E.; Frišćić, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8440.
291. Howard, J.; Cao, Q.; Browne, D. L., *Chem. Sci.* **2018**.
292. Thompson, L. J.; Voguri, R. S.; Cowell, A.; Male, L.; Tremayne, M., *Acta Crystallogr. Sect. C* **2010**, *66*, o421.
293. Global tuberculosis report 2017. World Health Organization (WHO): Genf, **2017**.

294. Alsirawan, M. B.; Vangala, V. R.; Kendrick, J.; Leusen, F. J. J.; Paradkar, A., *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 3072.
295. Fischer, F.; Joester, M.; Rademann, K.; Emmerling, F., *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14969.
296. Fischer, F.; Lubjuhn, D.; Greiser, S.; Rademann, K.; Emmerling, F., *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 5843.
297. Dunitz, J. D.; Gavezzotti, A., *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 5873.
298. Cruz-Cabeza, A. J.; Day, G. M.; Jones, W., *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8830.
299. Solomos, M. A.; Watts, T. A.; Swift, J. A., *Cryst. Growth Des.* **2017**, *17*, 5073.
300. Tothadi, S.; Desiraju, G. R., *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7791.
301. Aakeroy, C. B.; Beatty, A. M.; Helfrich, B. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3240.
302. Aitipamula, S.; Wong, A. B. H.; Chow, P. S.; Tan, R. B. H., *Crystengcomm* **2013**, *15*, 5877.
303. Bhogala, B. R.; Basavoju, S.; Nangia, A., *Crystengcomm* **2005**, *7*, 551.
304. Bhogala, B. R.; Basavoju, S.; Nangia, A., *Cryst. Growth Des.* **2005**, *5*, 1683.
305. Mir, N. A.; Dubey, R.; Tothadi, S.; Desiraju, G. R., *Crystengcomm* **2015**, *17*, 7866.
306. Tothadi, S.; Mukherjee, A.; Desiraju, G. R., *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12080.
307. Topić, F.; Rissanen, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6610.
308. Tothadi, S.; Sanphui, P.; Desiraju, G. R., *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 5293.
309. Bolla, G.; Nangia, A., *IUCrJ* **2016**, *3*, 152.
310. Aakeroy, C. B.; Desper, J.; Fasulo, M.; Hussain, I.; Levin, B.; Schultheiss, N., *Crystengcomm* **2008**, *10*, 1816.
311. Castro, J. L.; Arenas, J. F.; Lopez-Ramirez, M. R.; Soto, J.; Otero, J. C., *J. Colloid Interface Sci.* **2013**, *396*, 95.
312. Bakiler, M.; Bolukbasi, O.; Yilmaz, A., *J. Mol. Struct.* **2007**, *826*, 6.
313. Prasad, K. D.; Cherukuvada, S.; Ganduri, R.; Stephen, L. D.; Perumalla, S.; Row, T. N. G., *Cryst. Growth Des.* **2015**, *15*, 858.
314. Castro, J. L.; Montañez, M. A.; Otero, J. C.; Marcos, J. I., *Spectrosc. Lett.* **1993**, *26*, 237.
315. Hernandez, J. G.; Bolm, C., *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4007.
316. Kaupp, G., Organic Solid-State Reactions with 100% Yield. in *Organic Solid State Reactions*, Springer: Berlin, Heidelberg, **2005**; 95.
317. Schmidt, R.; Burmeister, C. F.; Baláž, M.; Kwade, A.; Stolle, A., *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 427.
318. Madusanka, N.; Eddleston, M. D.; Arhangel'skis, M.; Jones, W., *Acta Crystallogr. Sect. B* **2014**, *70*, 72.
319. Balema, V. P.; Wiench, J. W.; Pruski, M.; Pecharsky, V. K., *Chem. Commun.* **2002**, 724.
320. Fischer, F.; Fendel, N.; Greiser, S.; Rademann, K.; Emmerling, F., *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 655.
321. Heiden, S.; Tröbs, L.; Wenzel, K.-J.; Emmerling, F., *Crystengcomm* **2012**, *14*, 5128.
322. Thorwirth, R.; Stolle, A.; Ondruschka, B., *Green Chem.* **2010**, *12*, 985.
323. Cao, Q.; Howard, J. L.; Crawford, D. E.; James, S. L.; Browne, D. L., *Green Chem.* **2018**.
324. Michalchuk, A. A. L.; Tumanov, I. A.; Boldyreva, E. V., *J. Mater. Sci.* **2018**, *53*, 13380.
325. Uzarevic, K.; Štrukil, V.; Mottillo, C.; Julien, P. A.; Puskaric, A.; Friščić, T.; Halasz, I., *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 2342.
326. Schmidt, R.; Martin Scholze, H.; Stolle, A., *Int. J. Ind. Chem.* **2016**, *7*, 181.
327. Gotor, F. J.; Achimovicova, M.; Real, C.; Baláž, P., *Powder Technol.* **2013**, *233*, 1.
328. Fischer, F.; Wenzel, K.-J.; Rademann, K.; Emmerling, F., *PCCP* **2016**, *18*, 23320.
329. Takacs, L.; Šepelák, V., *J. Mater. Sci.* **2004**, *39*, 5487.
330. Kulla, H.; Wilke, M.; Fischer, F.; Rollig, M.; Maierhofer, C.; Emmerling, F., *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1664.

- 
331. Hutchings, B. P.; Crawford, D. E.; Gao, L.; Hu, P.; James, S. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15252.
332. Andersen, J.; Mack, J., *Chem. Sci.* **2017**.
333. Uzarevic, K.; Ferdelji, N.; Mrla, T.; Julien, P.; Halasz, B.; Friščić, T.; Halasz, I., *Chem. Sci.* **2018**.
334. Julien, P. A.; Malvestiti, I.; Friščić, T., *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2160.
335. Nachbaur, V.; Tauvel, G.; Verdier, T.; Jean, M.; Juraszek, J.; Houvet, D., *J. Alloys Compd.* **2009**, *473*, 303.
336. Lucas, F. M.; Trindade, B.; Costa, B. F. O.; Le Caër, G., *Key Eng. Mater.* **2002**, *230-232*, 631.
337. Ibrahim, A. Y.; Forbes, R. T.; Blagden, N., *Crystengcomm* **2011**, *13*, 1141.
338. Mack, J.; Andersen, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *0*, 13062.
339. Mair, K.; Frye, K. M.; Marone, C., *J. Geophys. Res.* **2002**, *107*, 2219.
340. Mao, K. M.; Wang, M. Y.; Xu, Z. W.; Chen, T. N., *Powder Technol.* **2004**, *142*, 154.
341. Urakaev, F. K.; Boldyrev, V. V., *Powder Technol.* **2000**, *107*, 197.
342. Manai, G.; Delogu, F.; Schiffini, L.; Cocco, G., *J. Mater. Sci.* **2004**, *39*, 5319.
343. Kulla, H.; Haferkamp, S.; Akhmetova, I.; Röllig, M.; Maierhofer, C.; Rademann, K.; Emmerling, F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5930.
344. Kulla, H.; Haferkamp, S.; Akhmetova, I.; Röllig, M.; Maierhofer, C.; Rademann, K.; Emmerling, F., *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 6034.
345. Fischer, F.; Scholz, G.; Batzdorf, L.; Wilke, M.; Emmerling, F., *Crystengcomm* **2015**, *17*, 824.
346. Fischer, F. Mechanochemie: Charakterisierung und Synthese von Cokristallen. Dissertation, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, **2016**.
347. Gunasekaran, S.; Sankari, G.; Ponnusamy, S., *Spectrochim. Acta A* **2005**, *61*, 117.
348. Taylor, C. R.; Day, G. M., *Cryst. Growth Des.* **2017**.
349. Huggins, M. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4123.
350. Waddington, T. C., Lattice Energies and their Significance in Inorganic Chemistry. in *Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry*, Academic Press: **1959**; Vol. 1, 157.
351. Liu, F.; Song, Y.; Liu, Y.-N.; Li, Y.-T.; Wu, Z.-Y.; Yan, C.-W., *Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 1283.

---

## Publikationen

- [1] **In Situ Investigation of a Self-Accelerated Cocrystal Formation by Grinding Pyrazinamide with Oxalic Acid**  
H. Kulla, S. Greiser, S. Benemann, K. Rademann, F. Emmerling  
*Molecules* **2016**, 21, 917-925.
- [2] **Knowing When To Stop - Trapping Metastable Polymorphs in Mechanochemical Reactions**  
H. Kulla, S. Greiser, S. Benemann, K. Rademann, F. Emmerling  
*Crystal Growth & Design* **2017**, 17, 1190-1196.
- [3] **The effect of the ball to reactant ratio on mechanochemical reaction times studied by in situ PXRD**  
H. Kulla, F. Fischer, S. Benemann, K. Rademann, F. Emmerling  
*Crystengcomm* **2017**, 19, 3902-3907.
- [4] **Warming up for mechanosynthesis - temperature development in ball mills during synthesis**  
H. Kulla<sup>‡</sup>, M. Wilke<sup>‡</sup>, F. Fischer<sup>‡</sup>, M. Röllig, C. Maierhofer, F. Emmerling  
*Chemical Communications* **2017**, 53, 1664-1667.
- [5] **In Situ Investigations of Mechanochemical One-Pot Syntheses**  
H. Kulla<sup>‡</sup>, S. Haferkamp<sup>‡</sup>, I. Akhmetova<sup>‡</sup>, M. Röllig, C. Maierhofer, K. Rademann, F. Emmerling  
*Angewandte Chemie International Edition* **2018**, 57, 5930-5933.
- [6] **In-situ-Untersuchungen mechanochemischer Eintopfreaktionen**  
H. Kulla<sup>‡</sup>, S. Haferkamp<sup>‡</sup>, I. Akhmetova<sup>‡</sup>, M. Röllig, C. Maierhofer, K. Rademann, F. Emmerling  
*Angewandte Chemie* **2018**, 130, 6034-6038.

<sup>‡</sup> Diese Autoren hatten einen gleichen Beitrag zu der Publikation.

## Posterpreise

- [1] **Direct in situ investigation of milling reactions using combined X-ray diffraction and Raman spectroscopy**  
H. Kulla, F. Fischer, L. Batzdorf, M. Wilke, K.-J. Wenzel, F. Emmerling  
2nd ICSU/IUPAC Workshop on Crystal Engineering,  
Como, Italien 30. August – 1. September 2015.
- [2] **In situ investigation of mechanochemical reactions with PXRD and Raman spectroscopy – cocrystal of pyrazinamide with dicarboxylic acids**  
H. Kulla, K. Rademann, F. Emmerling  
5th International School of Crystallization,  
Granada, Spanien 29. Mai – 3. Juni 2016.



---

## Danksagung

Zu allererst möchte ich mich bei Frau Dr. Emmerling und Herrn Prof. Rademann für die Betreuung der Arbeit bedanken. Ebenso danke ich ihnen, wie auch Prof. Leyssens für die Erstellung der Gutachten. Mein besonderer Dank gilt Frau Emmerling, die mich über die Jahre, von dem Forschungspraktikum, über die Diplomarbeit bis hin zur Doktorarbeit, immer hervorragend betreut hat und mir dabei den Freiraum für die selbstständige Umsetzung eigener Ideen gab. Dabei hatte sie stets ein offenes Ohr und stand mir hilfsbereit zur Seite, wenn es nötig war. Außerdem möchte ich mich bei ihr für die Möglichkeit zu wissenschaftlichen Reisen und zur Weiterbildung bedanken.

Mein weiterer Dank gilt allen Mitarbeitern des Fachbereichs 1.3 an der BAM, die mich herzlich aufgenommen haben und neben der guten Arbeitsatmosphäre auch fachlich zu dem Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben. Dazu zählt Sebastian Greiser, der für mich Festkörper-NMR-Messungen durchgeführt hat genauso wie Herr Kraus, der die Cokristalle am Einkristalldiffraktometer vermessen hat. Für die Unterstützung im Labor möchte ich mich bei Dominik und Michael bedanken. Frau Benemann danke ich für die Elektronenmikroskopie-Aufnahmen und Herrn Reinsch und Herr Feist für die thermischen Analysen. Außerdem danke ich der Werkstatt für die innovativen Aufbauten und die schnellen Reparaturen. Zusätzlich hat Frau Röder durch ihre brillanten fotografischen Zeichnungen die Arbeit optisch aufgewertet. Für die Unterstützung bei den thermographischen Messungen möchte ich mich bei Herrn Röllig und Herrn Krankenhagen bedanken, wobei letzterer mir die Grundlagen der Methode geduldig näherbrachte.

Ein wesentlicher Bestandteil der Arbeit waren die in situ Messungen am Synchrotron. Daher danke ich Herrn Bienert, Herrn Prinz und allen Doktoranden, die zu dem erfolgreichen Gelingen dieser beigetragen und so manche Nachschicht mit mir bestritten haben. Ich rechne Ihnen außerdem hoch an, dass sie bei der Einteilung der Schichten Rücksicht auf mein Familienleben genommen haben.

Auch wenn der Spagat zwischen Beruf und Familie nicht immer einfach war, so wäre ohne meine Familie die Doktorzeit nur halb so schön gewesen. Der Rückhalt in der Familie und das Lächeln meiner Kinder gab mir neue Kraft und manchmal sogar einen neuen Denkanstoß.

Für die Doktorarbeit hätte ich mir keinen besseren Arbeitsplatz als die BAM und den Arbeitskreis von Frau Emmerling vorstellen können. Als letztes möchte ich explizit meinen Bürokollegen danken, die stets diskussions- und hilfsbereit waren und mich mit ihrer guten Laune durch meine Doktorzeit begleitet haben.

---

## **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre, dass ich die Dissertation selbstständig und nur unter Verwendung der von mir gemäß § 7 Abs. 3 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät, veröffentlicht im Amtlichen Mittelungsblatt der Humboldt-Universität zu Berlin Nr. 42/2018 am 11.07.2018 angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.